

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1936

THÈSE

N°

POUR LE

392

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Mention MÉDECINE

PAR

KASWIN Abraham

né le 7 septembre 1909 à Stanislawow (Pologne)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES MÉDICAMENTS CAMPHRÉS

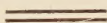
**LE CAMPHOSULFONATE
D'HEXAMÉTHYLÈNE - TÉTRAMINE**

Président : M. LOEPER, Professeur

IMPRIMERIE PIERRE GOURJON
54, Rue des Francs-Bourgeois
PARIS

1936

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES MÉDICAMENTS CAMPHRÉS
LE CAMPHOSULFONATE
d'HEXAMÉTHYLÈNE - TÉTRAMINE



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Mention MÉDECINE

PAR

KASWIN Abraham

né le 7 septembre 1909 à Stanislawow (Pologne)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES MÉDICAMENTS CAMPHRÉS

LE CAMPHOSULFONATE
d'HEXAMÉTHYLÈNE - TÉTRAMINE

Président : M. LOEPER, Professeur

IMPRIMERIE PIERRE GOURJON

54, Rue des Francs-Bourgeois

PARIS

—
1936



LE DOYEN : ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	BEZANÇON.
Clinique-chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Professeurs sans chaire.....	HOVELACQUE.
	MILON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri).	Pathologie médicale.
BERNARD Etienne	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES..	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD.....	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LABBÉ (Henri)..	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOL.....	Obstétrique.
LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LÉVY....	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI ..	Neurologie et Psychiâtrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ...	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RICHTER	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIÈRE	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT .	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE .	Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER ...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUIVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VALLE- RY-RADOT			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
GUÉNIOT	
LE LORIER	
LÉVY-SOLAL.....	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
RUPPE	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549922_0025

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MA MÈRE

A MES PARENTS

A MA TANTE

Mme Anna ALTSCHUELER

A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR M. LOEPER

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Pour le grand honneur qu'il nous fit d'accepter
la présidence de notre thèse.*

Respectueux hommages.

A NOTRE MAITRE
M. LE PROFESSEUR AGREGÉ J. GAUTRELET
Directeur du Laboratoire de Biologie expérimentale
à l'Ecole des Hautes Etudes

Qui a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire, où nous avons pu réaliser le présent travail, et qui nous fait actuellement le grand honneur en nous permettant de collaborer à ses recherches.

Nous avons trouvé dans son laboratoire un foyer scientifique où une discipline de travail rigoureuse se confond harmonieusement avec une charmante atmosphère de famille. Nous avons trouvé en lui non seulement un Maître d'une rare culture, mais aussi un grand cœur, une bienveillance et bonté peu communes.

Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de notre vive gratitude, de notre profonde et respectueuse affection et de notre admiration.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE NANCY

Monsieur le Professeur MICHEL. Monsieur le Professeur ETIENNE.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

M. le Prof. LEREBoullet.

M. le Prof. MARION.

M. le Docteur TIXIER.

M. le Prof. LEMAITRE.

M. le Prof. BRINDEAU.

M. le Prof. CLAUDE.

M. le Docteur Cl. VINCENT.

M. le Prof. TERRIEN.

M. le Prof. L. BERNARD.

M. le Docteur LAUBRY.

(In memoriam.)

M. le Prof. BEZANÇON.

M. le Docteur P. BRAUN.

A MES MAITRES DE L'INSTITUT D'HYGIENE

A Monsieur le Professeur agrégé MACAIGNE

A MES MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR

A Monsieur le Docteur LEGROUX
Chef de Service à l'Institut Pasteur

A Monsieur le Docteur A. BOQUET
Chef du Service de la Tuberculose à l'Institut Pasteur

*En témoignage de respect et de gratitude pour
leur enseignement.*

A Monsieur le Docteur ROULAND

*Pour son extrême obligeance, hommage respec-
tueux et reconnaissant.*

AVANT-PROPOS

Depuis la préparation des dérivés solubles du camphre, de nombreux composés camphrés nouveaux ont vu le jour.

Il est évident que, si tous ces composés présentent des propriétés analogues en tant que dérivés camphrés, ils se distinguent néanmoins au point de vue pharmacodynamique à cause de l'individualité pharmacodynamique propre de leurs bases respectives.

Il arrive même souvent qu'un corps organique, issu d'une combinaison de deux autres, présente des constantes physiologiques nouvelles et absentes chez ses deux composants.

Inutile d'insister sur l'influence sur les effets physiologiques d'un changement même dans la structure stéréochimique d'un corps organique. Nous le voyons dans le cas du camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine, qui est le sujet de notre étude, à propos de ses propriétés vis-à-vis de la nicotine.

Nous nous sommes, par conséquent, proposé de faire une étude pharmacodynamique et clinique du camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine, en vérifiant ses propriétés par rapport au camphre, en premier lieu, à cause du rôle prédominant de cet élément dans la pharmacodynamie du camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine.

Nous n'avons, évidemment, aucune prétention de présenter cette étude comme un travail complet au point de vue pharmacodynamique et surtout clinique !

Nous nous sommes bornés à étudier les principales propriétés physiologiques du C.S.H.M.T. et à indiquer les possibilités de leur utilisation clinique.

Nous avons seulement effleuré l'étude clinique et, par les quelques observations que nous avons eu le temps de recueillir, montré le grand intérêt thérapeutique que présente ce dérivé camphré ; mais, il est évident que pour juger la valeur anti-infectieuse, par exemple, du C.S.H.M.T., propriété aussi importante que difficile à mettre en évidence, une longue expérience clinique est indispensable. C'est donc aux cliniciens que nous laissons le dernier mot.

Nous avons divisé notre travail en 12 chapitres — les 3 premiers comprenant l'historique, l'étude chimique et l'étude pharmacodynamique

des médicaments camphrés — les autres l'étude chimique, expérimentale, clinique, l'action sur le pH urinaire, l'élimination du camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine, les observations cliniques, ainsi que les conclusions.

Le troisième chapitre, traitant la pharmacodynamie des médicaments camphrés a été développé d'une façon assez détaillée pour permettre au lecteur d'avoir une idée aussi complète que possible des propriétés physiologiques des médicaments camphrés, condition indispensable pour connaître leur indication en clinique.

Qu'il nous soit permis, en présentant ce travail, d'exprimer notre respectueuse et vive gratitude à notre Maître, M. le Professeur J. GAUTRELET, directeur du Laboratoire de Biologie Expérimentale à l'Ecole Pratique des Hautes Etudes, de nous avoir ouvert son laboratoire pour la réalisation de la partie expérimentale de notre étude ; à M. le Professeur AUBERTIN, médecin de la Pitié, pour l'accueil qu'il nous fit dans son service, où nous avons recueilli la plupart de nos observations cliniques, ainsi qu'à M. MOLLARD, assistant du Professeur CHIRAY, pour ses observations si intéressantes qu'il a eu l'amabilité de nous communiquer.

Nous ne pouvons de même pas omettre à exprimer ici notre profonde reconnaissance à nos amis, N. HALPERN, ancien préparateur à l'Ecole Pratique des H. E., pour le concours précieux de sa technique éprouvée qu'il nous apporta au cours des expériences si délicates de la partie expérimentale de notre étude, Mlle E. CORTEGGIANI, préparateur, Ch. MENTZER, chargé de conférences, et A. SERFATY, dont les conseils précieux et efforts patients au cours de notre collaboration quotidienne au Laboratoire de Biologie Expérimentale, sous la direction éclairée et bienveillante de notre Maître, nous ont permis de nous assimiler la technique et l'esprit de l'expérimentation physiologique.

CHAPITRE I.

HISTORIQUE

L'action médicamenteuse du camphre était connue depuis l'antiquité. Son nom vient sans doute du sanscrit *Karpura* (blanc), mais les pays d'origine du camphre sont le Japon, la Chine, le Bornéo et non les Indes.

D'après la plupart des auteurs, les Grecs et Romains ignoraient l'existence du camphre. En Arabie, il était très connu. Mentionné comme médicament par Aetius au VI^e siècle, il était avant tout un parfum rare dont on faisait des dons précieux aux souverains.

On ignore à quelle époque les Chinois commencèrent à exploiter le camphrier pour extraire le camphre. En Europe, il semble que les Hollandais aient commencé les premiers à importer le camphre cru en 1641 : ils le faisaient raffiner en Hollande par des procédés longtemps tenus secrets.

De même que pour la plupart des médicaments employés avant l'ère scientifique, le camphre connut d'extravagantes applications thérapeutiques.

C'est ainsi que le médecin arabe Aetius (VI^e siècle), le prescrivait sous forme d'huile contre le rhumatisme, mais aussi comme moyen de rendre l'ouïe aux sourds. (REUTER.) (1)

Un médecin grec, Actuarius, l'employait en pastilles comme spécifique du diabète. Au 18^e siècle et dans la première moitié du 19^e, le camphre connaît une vogue extraordinaire comme sédatif dans l'épilepsie, l'hystérie, manie et comme anaphrodisiaque. Mais il était déjà apprécié comme antiseptique et stimulant. Lors du siège de Torgan, on se sert des fumigations camphrées pour la désinfection des salles des hôpitaux. On l'emploie de même, en 1832, lors de l'épidémie de choléra à Paris.

Dans la Thèse de MILLOT (2) (1837), on trouve le camphre indiqué dans le pneumonie, l'érysipèle, l'otite. Mais son action cardiaque n'est pas mentionnée.

Voir Index Bibliographique.

C'est de 1870 que datent les premières expériences sur l'action du camphre sur le cœur.

Non moins variées que ses indications sont les formes sous lesquelles le camphre a été administré.

De la pierre divine à l'élixir parégorique, du baume d'Opodeldoch à l'huile camphrée, le camphre figurait dans de nombreuses formules, dont beaucoup se sont maintenues jusqu'à nos jours. Mais c'est sans doute l'huile camphrée qui dominait parmi toutes depuis le siècle dernier jusqu'à il y a quelques années, jusqu'à l'apparition des dérivés camphrés solubles dans l'eau.

CHAPITRE II

PROPRIETES CHIMIQUES DES CAMPHRES

Les camphres sont des dérivés des carbures terpéniques, bicycliques, répondant à la formule générale $C^{10}H^{16}O$.

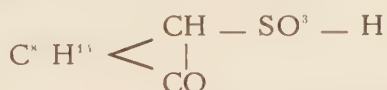
Ils peuvent être considérés comme cétones, car par hydrogénéation, ils donnent des alcools secondaires correspondants.

Le camphre de Japon est dextrogyre, mais il existe dans la nature des camphres l et r.

Synthétiquement, on a réussi à produire un camphre racémique et dextrogyre.

Tous ces camphres solubles dans l'huile, alcool, éther sont très peu solubles dans l'eau (1 p. 800), ce qui a incité à la recherche des dérivés hydrosolubles. Les composés hydrosolubles du camphre sont des sels des acides camphosulfonique, camphocarbonique et autres.

L'acide camphosulfonique, dont la formule paraît être :



s'obtient en traitant le camphre par l'acide sulfurique fumant en présence de l'anhydride acétique. Un acide monosulfonique se produit ; acide très soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther.

CHAPITRE III.

PHARMACODYNAMIE GENERALE DES MEDICAMENTS CAMPHRES

a) *Action sur le système nerveux central.*

Dans la pharmacologie ancienne, on attribuait au camphre des propriétés sédatives en le recommandant même comme antidote dans les intoxications par la strychnine ; comme médication dans la chorée, l'épilepsie et comme anaphrodisiaque.

Cette notion erronée est unanimement rejetée par tous les auteurs.

Le camphre a une action paralysante sur le système nerveux central de la grenouille, que WIEDEMANN (3) explique par son action curarisante sur l'appareil neuro-musculaire.

Chez les mammifères au contraire, le camphre a à doses moyennes une action excitante sur le système nerveux central ; à fortes doses apparaissent des convulsions et ce n'est qu'après des doses considérables que l'excitation est suivie de dépression et de mort de l'animal par arrêt de la respiration, avant que la paralysie de la moëlle ne puisse apparaître.

Chez l'homme des doses faibles de camphre amènent une sensation de bien-être et de joie, d'excitation des facultés mentales et parfois une ivresse analogue à celle provoquée par l'alcool. Après administration de doses toxiques, on observe un stade d'excitation psychique, puis apparaissent des convulsions, d'origine cortico-cérébrale ; la sensibilité disparaît ensuite, finalement survient un coma mortel (ZUNZ) (4).

Le camphre a une action antagoniste dans les états narcotiques (anesthésie au paralaldéhyde interrompue) (GOTTLIEB) (5). De même dans l'intoxication par le véronal, ISAAK (6) a réussi à rompre le coma par l'injection intra-veineuse de 10 cc. de sérum camphré.

b) *Action sur les muscles.*

D'après les expériences de GUNN (7), le camphre paralyse les muscles lisses de l'intestin, de la vessie, des artères et des bronches.

Cette action paralysante est propre au camphre. Le camphosulfonate de Na (BUSQUET) (8) de même que le camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine, et il semble que ce soit une propriété de tous

les dérivés solubles du camphre, présentent au contraire une action tonique remarquable et augmentent les contractions de l'intestin isolé.

C'est une des rares propriétés qui distinguent les dérivés hydro-solubles du camphre de celui-ci.

L'action paralysante du camphre naturel sur la musculature lisse ne paraît, toutefois, pas absolue. STROSS et WIECHOWSKI (9) ont noté une action favorable du camphre sur le tonus et les contractions de l'utérus.

Sur les muscles striés, le camphre exerce une action paralysante.

c) *Action sur le cœur et la pression sanguine.*

Le camphre n'a pas d'action bien notable, à dose thérapeutique, sur le cœur normal dont l'excitabilité est optima, mais il excite l'activité motrice de cet organe, quand elle menace de cesser sous des influences pathologiques sans qu'il présente des lésions proprement dites (ZUNZ) (4).

Sur le cœur de grenouille normal, JOACHIMOGLU (10) et différents autres auteurs ont obtenu une augmentation des amplitudes des pulsations avec des solutions camphrées à 1/4.000. De fortes doses produisaient au contraire une action négative chrono-dromo- et inotrope. (ALEXANDER-LEWIN (12), BOUISSET (13), TAMURA (14) et collab.). Ces derniers auteurs signalent une action cardiotonique tardive qui serait due au produit de transformation du camphre, qu'ils ont isolé et dont les effets cardiotoniques sont immédiats.

Le cœur de grenouille lésé, arrêté par la muscarine ou ralenti par l'hydrate de chloral, recommence à battre après administration de camphre.

Chez les mammifères, de très faibles doses de camphre accroissent l'amplitude et parfois la fréquence des battements cardiaques. De petites doses de camphre diminuent chez le lapin l'action inhibitrice de l'excitation du pneumogastrique sur le cœur, à dose plus élevée l'activité cardiaque est défavorablement influencée.

Sur le cœur de souris intoxiqué par le phosphore, chloroforme ou par la digitale, FROHLICH et POLLAK (11) sont arrivés à obtenir par des injections de camphre une augmentation de l'amplitude et de la fréquence des pulsations cardiaques et un retour au rythme normal quand l'intoxication avait provoqué une arythmie.

Le camphre semble donc avoir une action positive sur l'excitabilité du cœur, sur celle du sinus et du faisceau de His, quand celle-ci est troublée par l'action de poisons nerveux, ainsi qu'une action inotrope, caractérisée par l'augmentation de l'amplitude des pulsations cardiaques.

D'après GOTTLIEB (15), le camphre aurait une action antagoniste sur la fibrillation auriculaire.

La fibrillation du cœur du chat et du lapin, provoquée par une excitation électrique, est arrêtée par une transfusion d'une solution de Ringer, additionnée de camphre. Ces expériences ont été vérifiées par KLEMPERER (16), qui a en outre constaté une augmentation notable du seuil de fibrillation du cœur perfusé par une solution de Ringer camphrée. Gottlieb explique cette contradiction apparente dans l'action excitante du camphre sur un cœur hypodynamique et son action inhibitrice de la fibrillation par le fait que le camphre fait disparaître l'état de fatigue et améliore l'irrigation déficiente du cœur, cause de fibrillation.

L'action du camphre sur la pression sanguine a été le sujet de discussions passionnées. Il y avait en effet des observations contradictoires à propos de cette action du camphre.

Il est actuellement admis que l'action du camphre sur la tension artérielle est la résultante de deux effets différents, même opposés, que le camphre présente d'une part sur les vaisseaux périphériques, d'autre part sur les vaisseaux de l'aire splanchnique.

Si le camphre paraît provoquer une vasodilatation périphérique par action paralysante sur la musculature lisse des vaisseaux, il présente au contraire une action vasoconstrictive sur les vaisseaux de l'aire splanchnique par son action excitatrice sur le centre vaso-moteur. C'est à l'ensemble de ce jeu antagoniste que semble être dû son action, si circonspecte sur la tension artérielle : pas de modification notable de la tension normale, élévation immédiate de celle-ci, quand elle fléchit par défaillance du myocarde ou par collapsus vasculaire. Et c'est au déplacement de la masse sanguine des organes abdominaux, innervés par le splanchnique, vers le cœur et la périphérie, que le camphre doit son action merveilleuse.

D'après SAWODKIJZ (56), à la dose de 1 p. 2.500, le camphre dilate les artères coronaires du cœur humain isolé ; cette action aurait par conséquent un effet non moindre dans les états syncopaux, de même que l'action excitante du camphre sur le système nerveux automatique du cœur, mentionnée plus haut.

d) *Action sur la respiration.*

De petites doses de camphre accroissent nettement l'amplitude et quelque peu aussi la fréquence des mouvements respiratoires, de telle sorte que le volume respiratoire par minute est accru.

L'action excitante du camphre sur le centre respiratoire se fait surtout sentir quand on administre ce médicament à un animal dont la fréquence et le volume respiratoire ont notablement diminué sous l'influence de la morphine (ZUNZ) (4).

e) *Action sur la température.*

L'injection du camphre donne au premier moment une sensation de chaleur, mais le camphre a en réalité une légère action antipyrétique qui serait centrale d'après HASHIMOTO (17) et comparable à l'antipyrine.

f) *Action dans les états de shock.*

J. GAUTRELET et LE MOIGNIC (18) ont les premiers, en 1918, signalé l'action thérapeutique du camphre, administré par voie intraveineuse dans les états de shock qu'ils provoquèrent expérimentalement chez le chien en traumatisant l'intestin éviscéré.

Pour tenter de remédier au shock, ces auteurs ont successivement essayé le sérum gommé, l'ergotine, l'adrénaline, la digitaline, la scille, le strophantus, la caféine, la strychnine. Seule l'injection intraveineuse d'huile camphrée leur a donné de façon constante des résultats excellents.

Cette action du camphre a été confirmée par de nombreux cliniciens, notamment HEITZ-BOYER (19), FERRARI (20), qui l'utilisaient avec succès chez les grands blessés en état de shock.

Gautrelet et Le Moignic attribuent cet effet thérapeutique du camphre à la vasodilatation pulmonaire qu'il cause, fait que nous-mêmes avons observé avec le camphosulfonate d'H.M.T.

Dans le même ordre d'idées, LOEPER et FUMOUCHE (21) avaient utilisé les injections intraveineuses d'huile camphrée dans les formes asphyxiques de la grippe et COT (22) avec ses collaborateurs dans le traitement des asphyxies accidentelles.

g) *Autres propriétés des médicaments camphrés.*

Outre ces caractères primordiaux, le camphre et ses dérivés solubles présentent une série de propriétés secondaires, dont la valeur est néanmoins réelle.

KOPACZEWSKI (23) a signalé depuis 1921 l'action phylactique du camphre, la possibilité de supprimer les accidents post-arsénobenzoliques par les injections préalables d'huile camphrée.

MERCIER (24) et ses collaborateurs ont confirmé cette action phylactique des camphres solubles. Il a démontré en outre que les dérivés solubles du camphre abaissent la tension superficielle aussi bien de l'eau, du sérum que du sang total, en diminuant en même temps la viscosité de ces liquides.

D'après J. LÉVY et A. BEAUNE (25), les corps camphrés possèdent une action antagoniste vis-à-vis le chlorure de potassium.

h) *Toxicité.*

Il est difficile de fixer la dose toxique du camphre chez l'homme.

L'action est variable selon le mode d'absorption. Ainsi, tandis que l'injection intrapéritonéale de l'huile camphrée, allant jusqu'à 30 gr. de camphre n'a donné que rarement des phénomènes d'intolérance, l'absorption par voie buccale de 10-15 gr. a permis d'observer des intoxications très graves (excitation psychique, délire, hallucinations auditives, coliques et perte de connaissance). Les malades ont d'ailleurs toujours guéri et il paraît qu'il n'y a pas à noter d'accidents mortels dus au camphre (Gottlieb) (26).

Gottlieb fixe à 4-5 gr. environ les doses de camphre devant être considérées comme dangereuses chez l'adulte.

D'après HAPPICH (27), le camphre est plus toxique pour des lapins en état d'inanition que pour des témoins bien nourris.

L'administration simultanée de l'acide glucuronique aurait permis à cet auteur de diminuer la toxicité du camphre dans ces expériences.

CHAPITRE IV.

PROPRIETES CHIMIQUES DU CAMPHOSULFONATE D'HEXAMETHYLENE-TETRAMINE

Le C.S.H.M.T., dont la synthèse a été réalisée par H. COUSIN, a la formule générale suivante : $C^{10}H^{15}OSO^3H(CH^2)^6N^4$. Il s'obtient par combinaison de l'acide de Reyhler (β camphosulfonique) avec l'hexaméthylène-tétramine à raison d'une molécule d'H.M.T. pour une molécule d'acide C.S. et se présente sous forme de cristaux blancs, prismatiques, sans odeur, de saveur acide, très solubles dans l'eau, l'alcool et l'acétone.

Chauffé au bain-marie à 100°, pendant un certain temps, le produit sec subit une légère décomposition avec formation de camphosulfonate d'ammonium.

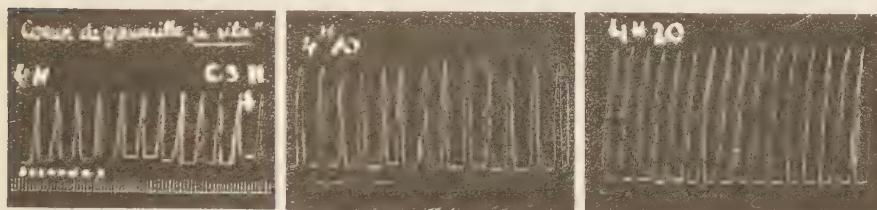
Le C.S.H.M.T. fond à 157° au bloc Maquenne.

CHAPITRE V.

ETUDE EXPERIMENTALE DU CAMPHOSULFONATE D'HEXAMETHYLENE-TETRAMINE SUR LES ANIMAUX DE LABORATOIRE (1)

a) Action sur le cœur de grenouille et de tortue.

Le C.S.H.M.T. a une action ino- et bathmotrope sur le cœur de grenouille et autres poïkilothermes. L'instillation de quelques gouttes d'une solution de C.S.H.M.T. à 3 0/00 sur le cœur de grenouille *in situ*, enregistré au moyen d'un cardiographe à traction après destruction des centres nerveux de la grenouille et ouverture de son thorax, produit, en même temps qu'une légère accélération des battements cardiaques, une augmentation de leur amplitude. (Exp. 1880, tracé N° 1, 1882.)



TRACÉ N° 1 (Exp. 1880)

L'instillation de quelques gouttes de C.S.H.M.T. à 3 0/00 sur le cœur de grenouille *in situ* fait doubler l'amplitude de ses contractions.

L'action du C.S.H.M.T. devient particulièrement évidente si le cœur est affaibli ou même arrêté par suite des manipulations traumatisantes, comme c'était le cas dans l'expérience 1882 *bis*, tracé N° 2, où le cœur isolé de grenouille, perfusé au moyen d'une canule introduite par l'aorte gauche dans le ventricule (technique de Straub), spon-

(1) Toutes les expériences de cette étude ont été montées suivant les techniques indiquées dans l'ouvrage de J. GAUTRELET : *Éléments de technique physiologique*, Masson, édit., 1932, où nous renvoyons le lecteur pour tous les détails.

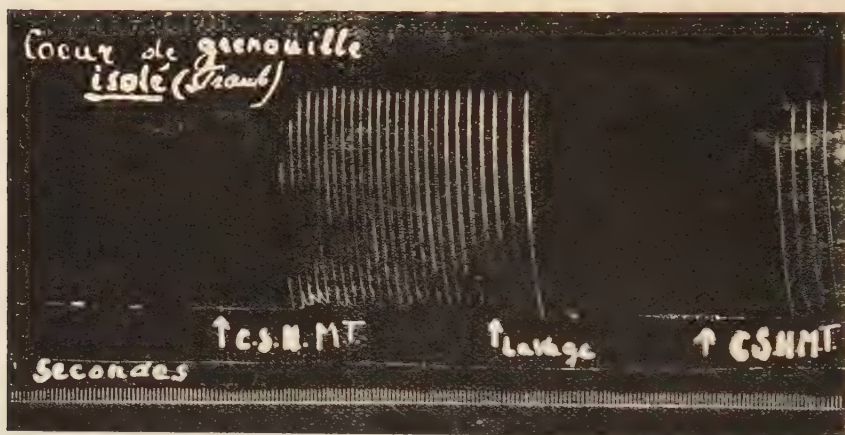
Nous avons utilisé une solution de C.S.H.M.T. neutralisée par du bicarbonate de Na (pH 7,2).

tanément arrêté avait repris immédiatement ses battements après addition de quelques gouttes de C.S.H.M.T. à 3 % au liquide de perfusion.

Des doses fortes de C.S.H.M.T. diminuent, au contraire, l'amplitude des contractions cardiaques.

Le C.S.H.M.T. est capable de faire reprendre ses battements à un cœur de grenouille intoxiqué par le chloral hydr. et arrêté par la suite.

L'injection dans les sacs lymphatiques de la grenouille de 0 gr. 010-0 gr. 015 de chloral hydr. cause un ralentissement considérable des



TRACÉ N° 2 (Exp. 1882 bis)

Cœur de grenouille isolé spontanément arrêté. L'addition de C.S.H.M.T. au liquide de perfusion provoque une reprise immédiate des battements. Même phénomène après lavage au Ringer : arrêt du cœur et reprise après nouvelle addition de C.S.H.M.T.

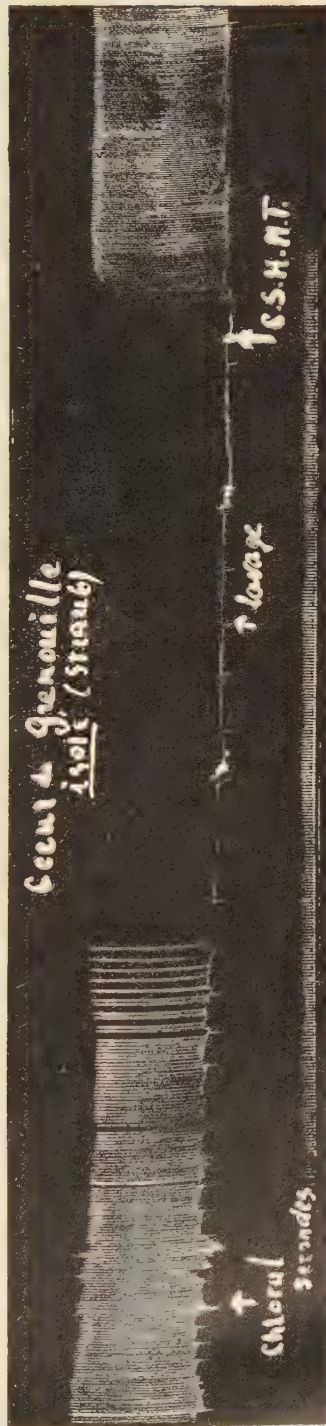
battements cardiaques. Le rythme du cœur devient tout à fait normal si on instille sur le cœur quelques gouttes d'une solution de C.S.H.M.T. à 15 0/00 (Exp. 1854 A, B, C).

Il n'est de même si on perfuse le cœur de grenouille avec une solution de 0,05 % ou 0,07 % de chloral hydr., à l'aide d'une canule introduite dans la veine cave, une aorte étant sectionnée (Exp. 1884, 1885, 1888, 1889, 1890, 1891) et si, après lavage, on continue la perfusion avec une solution de C.S.H.M.T. à 1 p. 2.000 respectivement 1 p. 1.500, ou si on instille sur le cœur quelques gouttes d'une solution de C.S.H.M.T. à 15 0 00 ; dans ce cas même, sans laver, alors que la perfusion Ringer-chloral continue, le cœur ralenti ou arrêté reprend

TRACÉ N° 3 (Exp. 1889 bis)

Cœur perfusé de grenouille. Perfusion avec choral hydraté à 0,07 %. Intoxication aboutissant à un arrêt du cœur.

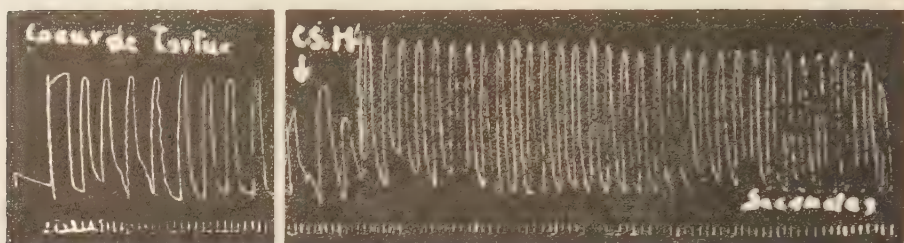
L'instillation de 3 gouttes de C.S.H.M.T. à 15 0/00 sur le cœur alors que la perfusion avec Ringer-chloral continue fait reprendre au cœur son rythme normal



TRACÉ N° 4 (Exp. 1883 bis)

Cœur de grenouille isolé. L'addition du chloral hydraté au liquide de perfusion provoque l'arrêt du cœur. Reprise immédiate après lavage et perfusion avec C.S.H.M.T. à 1 p. 2.000.

immédiatement ses battements (Exp. 1885 *bis*, 1889 *bis*, tracé n° 3), avec une amplitude quelquefois même plus grande que la normale.



TRACÉ N° 5 (Exp. 1902)

Cœur perfusé de tortue. Augmentation de l'amplitude des battements après perfusion avec Ringer-C.S.H.M.T.

Le même résultat est obtenu sur le cœur isolé de grenouille, perfusé (technique de Straub) avec Ringer-chloral et arrêté consécutivement (exp. 1883 *bis*, tracé n° 4).

Le cœur reprend sans tarder son rythme après lavage et perfusion avec une solution de camphosulfonate d'H.M.T. à 1 p. 2.000. Le lavage avec du Ringer pur est sans effet.

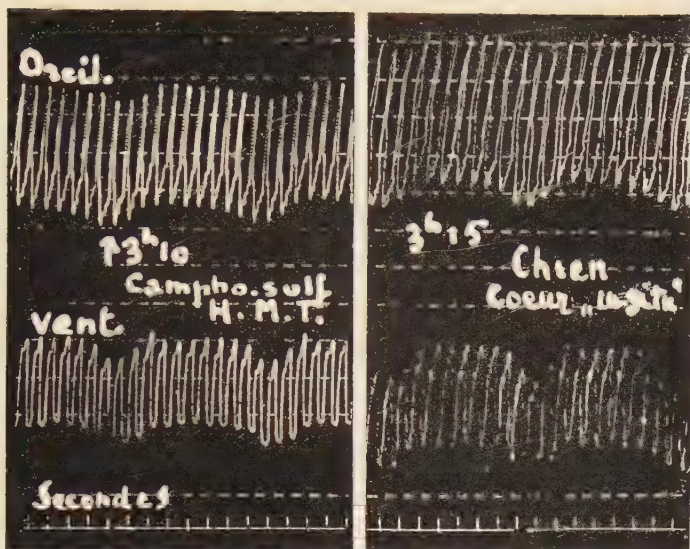
La perfusion du cœur de tortue avec une solution de camphosulfonate d'H.M.T. à 1 p. 2.000 donne un résultat analogue à celui obtenu sur le cœur de grenouille : une légère accélération des battements, ainsi qu'une augmentation considérable de leur amplitude (Exp. 1902, tracé n° 5).

Action sur le cœur de chien « in situ ».

Le chien chloralosé est soumis à la ventilation artificielle, celle-ci ne dépassant pas 200 cc. par kg. et par minute.

Après ouverture du thorax, les mouvements de l'oreillette et du ventricule droit sont enregistrés à l'aide de tambours manipulateurs et enregistreurs de Marey conjugués, par la méthode de suspension.

Le C.S.H.M.T. administré par voie intraveineuse aux doses de 0 gr. 15-0 gr. 30 par kg. a dans ces conditions, d'une façon constante sur le cœur du chien une action identique à celle obtenue sur le cœur de poïkilothermes. Action inotrope avec augmentation de l'amplitude des mouvements de l'oreillette et du ventricule (Exp. 1972 *bis*, tracé 6). Action bathmotrope lorsque l'excitabilité du myocarde diminue à la suite d'une intoxication par l'hydrate de chloral.



TRACÉ N° 6 (EXP. 1972 bis)

Chien, cœur *in situ*. L'injection de 0 gr. 15 de C.S.H.M.T. par kg. dans la v. saphène est suivie presque immédiatement d'une amplification des contractions de deux cavités.

Dans ce cas surtout, l'action cardiotonique du C.S.H.M.T. devient très marquée. Les deux expériences suivantes le démontrent.

EXPÉRIENCE 1855. Tracé n° 7.

Chien 9 kg. chloralosé, soumis à la respiration artificielle.

On enregistre, après ouverture du thorax, les mouvements de deux cavités par la méthode de suspension.

A 3 h., on injecte dans la saphène 0 gr. 10 de chloral hydraté par kg. : après 6 secondes environ on observe une baisse considérable de l'amplitude de l'oreillette, très prolongée.

L'amplitude du ventricule baisse également, mais d'une façon passagère.

L'oreillette ne revient à la normale qu'à 3 h. 38-3 h. 53.

A 4 h., nouvelle injection de 0 gr. 10 de chloral hydraté.

A 4 h. 03', injection de 0 gr. 10 de C.S.H.M.T. par kg., la dépression auriculaire apparaît aussitôt, mais la reprise de l'oreillette est très rapide.

A 4 h. 05', on voit les battements réapparaître.

A 4 h. 08', leur amplitude est égale au 1/3 de l'amplitude normale.

A 4 h. 13', on injecte 0 gr. 05 de C.S.H.M.T. par kg. : l'amplitude de l'oreillette augmente considérablement.

A 4 h. 18', elle atteint la normale.

EXPÉRIENCE 1856.

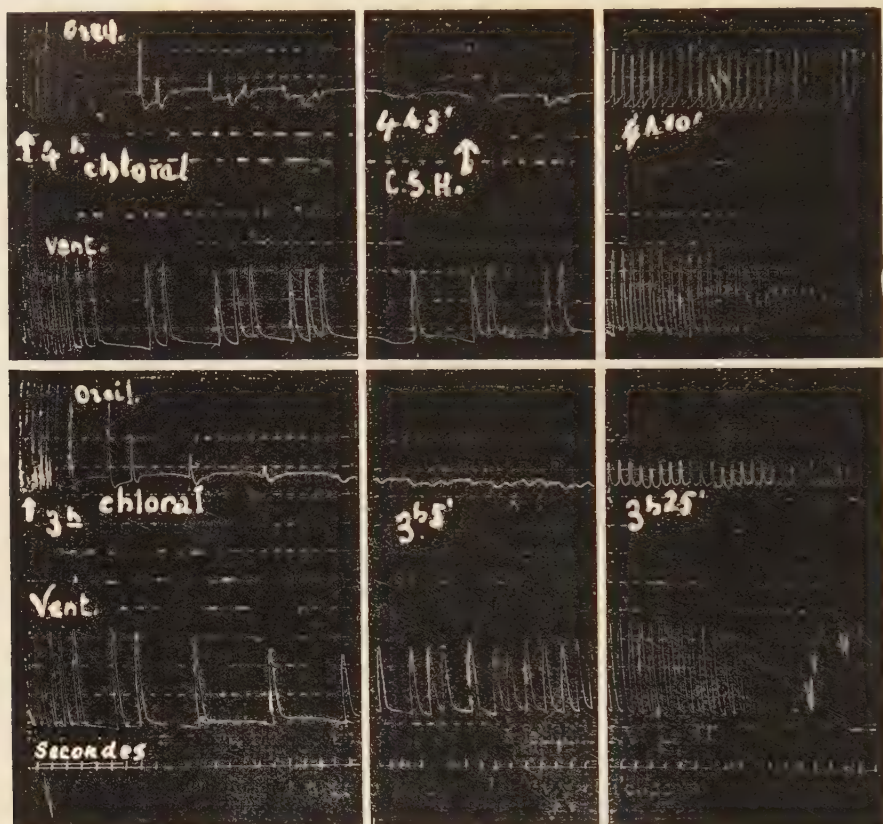
Chien 9 kg. chloralosé, soumis à la respiration artificielle. Ouverture du thorax et enregistrement du cœur comme précédemment.

A 3 h. 15, on injecte dans la saphène 0 gr. 10 de chloral hydraté par kg. : les premières manifestations de défaillance auriculaire apparaissent aussitôt. Arrêt presque complet du cœur.

A 3 h. 17, on injecte 0 gr. 15 de C.S.H.M.T. par kg. : le ventricule reprend immédiatement, l'oreillette également.

A 3 h. 23, le cœur revient à la normale.

L'effet de l'injection du C.S.H.M.T. a donc été des plus nets. La



TRACÉ N° 7 (EXP. 1855)

Chien, cœur *in situ*. En bas, l'injection à 3 h. de 0 gr. 10 de chloral hydraté par kg. cause un ralentissement des contractions de l'oreillette et une diminution considérable de leur amplitude. Le cœur ne revient à la normale qu'à 3 h. 38-3 h. 53.

En haut, même dose de chloral injectée à 4 h. et immédiatement après, à 4 h. 3, injection du camphosulfonate d'H.M.T. (0 gr. 10 par kg.).

Le cœur reprend beaucoup plus vite son rythme et revient à la normale déjà à 4 h. 18.

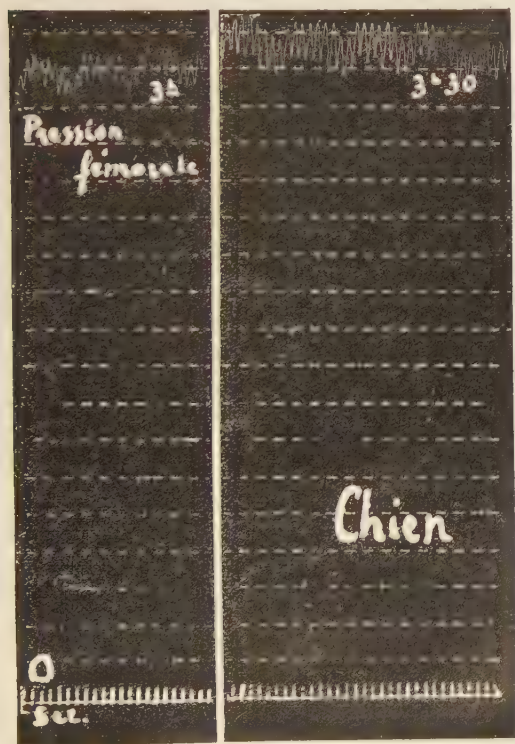
restauration immédiate du cœur intoxiqué par le chloral dans l'expérience 1856 a été saisissante.

De même dans l'expérience 1855, le cœur a récupéré ses fonctions sous l'influence du C.S.H.M.T. 5'-10' après l'administration du chloral. Tandis que spontanément, il n'a pu reprendre ses battements que

28' et son amplitude normale 43' après l'injection de la même dose de chloral.

Cet antagonisme du C.S.H.M.T. et du chloral ne fit presque jamais défaut. Sur 11 expériences pratiquées sur le cœur de grenouille, une seule était négative (Exp. 1900). Cette proportion était presque la même dans nos expériences sur le chien, à condition de ne pas employer des doses de chloral très élevées (avec des doses de 0 gr. 30 par kg. intraveineux et 0 gr. 50 intrapéritonéale, exp. 1860, 61, 62, 3 chiens sont morts presque immédiatement après l'injection). Dans des intoxications aussi poussées le camphosulfonate d'H.M.T. s'est révélé inefficace.

Il nous semble opportun de souligner cet antagonisme du camphosulfonate d'H.M.T. et du chloral, d'autant plus que le camphre ne paraît pas présenter cette propriété d'une façon si constante. PLANT (28) en confirmant les travaux de BÖHM (29), qui le premier signala l'antagonisme camphre-chloral, ne trouve cette action antagoniste du camphre que dans 50 % de cas.



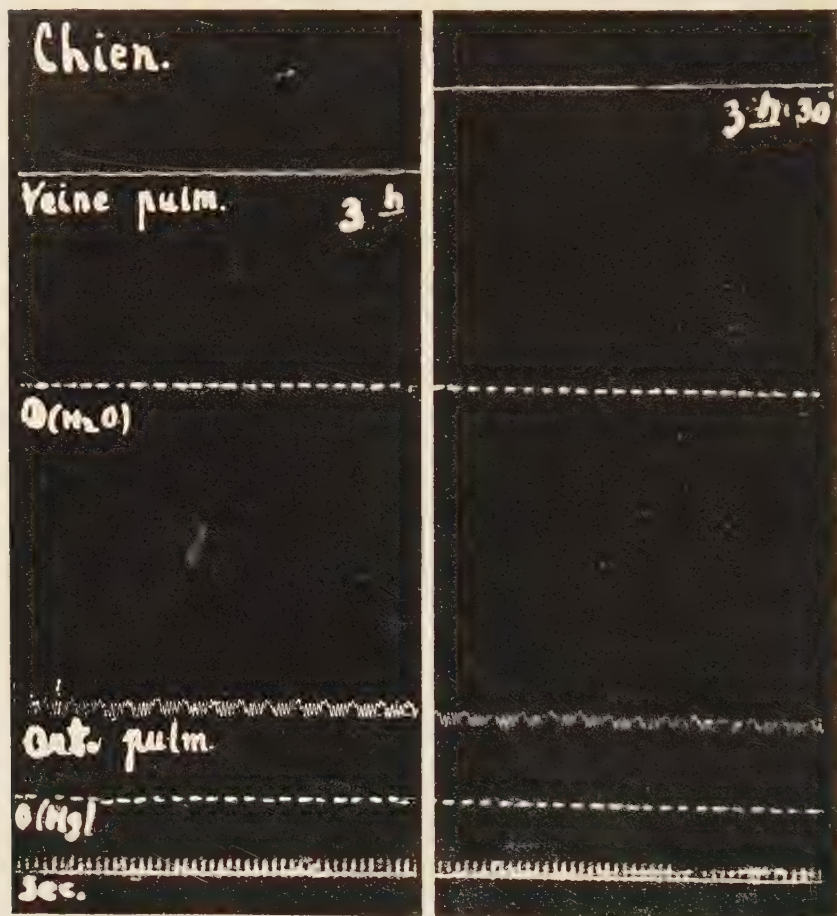
TRACÉ N° 8 (EXP. 1859)

Chien, pression fémorale.
3 h. 15, injection dans la
v. saph. de C.S.H.M.T.
(0 gr. 30 par kg.).

La pression monte légèrement, tandis que l'amplitude des pulsations augmente d'une façon considérable.

c) *Action sur la pression artérielle et pulmonaire du chien.*

Le C.S.H.M.T. augmente légèrement la pression artérielle du chien — chloralosé, enregistrée à l'aide d'un manomètre à mercure, une canule étant introduite soit dans la carotide soit dans la fémorale.



TRACÉ N° 9 (EXP. 1930)

De haut en bas : Tracé de la pression dans la veine pulmonaire. Ligne manométrique. Tracé de la pression dans l'artère pulmonaire. Ligne manométrique. 3 h. 15, injection dans la v. saphène de C.S.H.M.T. (0 gr. 15 par kg.). Augmentation immédiate de la pression dans la veine pulmonaire, celle de l'artère pulmonaire restant la même.

L'injection dans la veine saphène de 0 gr. 30 de C.S.H.M.T. par kg. ne fait monter la pression artérielle que de 1 cc., il y a par contre une augmentation très notable de l'amplitude des pulsations (Exp. 1859, tracé n° 8, 1853, 1865, 1930 *ab*).

Le C.S.H.M.T. est incapable de relever la pression artérielle au cours du choc peptonique (0 gr. 07 et 0 gr. 10 de peptone de Witte, par kg., I. V., exp. 1863, 1866), ce qui s'explique, si l'on admet avec Popielski l'action périphérique du choc peptonique, fait récemment encore démontré par Hermann, Morin et Vial (30).

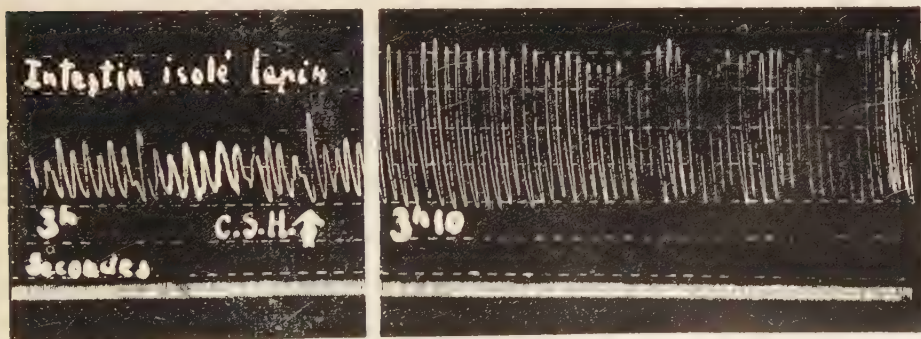
Dans une expérience, toutefois (exp. 1865), le C.S.H.M.T. a présenté un pouvoir phylactique remarquable en empêchant l'éclosion du choc chez un chien qui a reçu une dose considérable de peptone (0 gr. 18 par kg. en 7').

Il est de même intéressant de noter l'action du C.S.H.M.T. sur la pression dans l'artère et la veine pulmonaires, enregistrée chez le chien chloralosé, soumis à la ventilation artificielle, respectivement à l'aide d'un manomètre à mercure de faible calibre et d'un manomètre à l'eau, une canule étant introduite, après ouverture du thorax, dans ces vaisseaux.

Sans action sur la pression dans l'artère pulmonaire, le C.S.H.M.T. augmente d'une façon notable et durable la pression dans la veine pulmonaire (Exp. 1930, a, b, tracé n° 9), ce qui est dû probablement à une dilatation des vaisseaux capillaires pulmonaires. Il est évident que le débit de la circulation pulmonaire augmente dans ces conditions, l'hématose est par ce fait très activée.

d) *Action sur l'intestin isolé de lapin.*

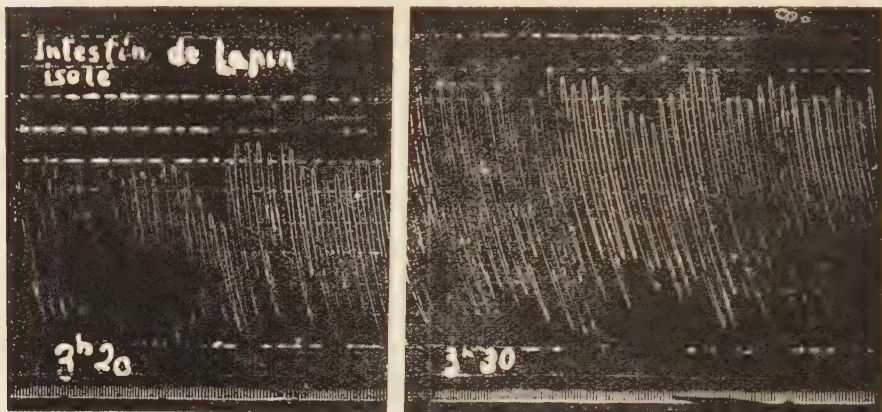
Contrairement au camphre, le C.S.H.M.T. amplifie les mouvements pendulaires de l'intestin isolé. 2,5 cc. d'une solution de C.S.H.M.T. à 10 % ajoutés à 100 cc. de Tyrode oxygéné et maintenue à 38° dans un thermostat, renfermant le segment d'intestin isolé



TRACÉ N° 10 (EXP. 1854)

Intestin isolé de lapin. Mouvements pendulaires. L'addition en $\frac{1}{2}$ de 2 cc. d'une solution de camphosulfonate d'H.M.T. à 10 % à 100 cc. de tyrode renfermant le segment d'intestin isolé augmente d'une façon considérable l'amplitude des contractions.

suspendu au myographe de Gautrelet, produisent une augmentation, très accentuée de l'amplitude des contractions (elles doublent en 5', exp. 1854), une élévation du tonus et une régulation des mouvements de l'intestin. (Exp. : 1854 *a, b* ; 1857 *b, c* ; 1881, tracés n° 10).



TRACÉ 10 bis (EXP. 1857)

e) *Action sur les vasomoteurs rénaux et la diurèse.*

Nous avons enregistré chez le chien, dans nombre d'expériences, les variations pléthysmographiques du rein à la suite du C.S.H.M.T.

On observe généralement une légère augmentation du volume du rein, la pression fémorale restant la même (Exp. 1853, 1859, 1863). Nous avons mesuré le débit rénal en introduisant une canule dans l'uretère du chien (Exp. 1853, 1863). L'injection du C.S.H.M.T. à la dose usuelle provoque une augmentation remarquable de la diurèse, de 50 % en moyenne dans la première heure.

Voici le protocole de l'une de nos expériences :

EXPÉRIENCE 1863.

Chien chloralosé, 9 kg. On place une canule dans l'artère fémorale, reliée à un manomètre à mercure. On incise la paroi abdominale et on introduit une canule dans l'uretère. On note le nombre de gouttes qui tombent par minute.

3 h. 15, débit urinaire 4 gouttes par minute. Débit constant.

3 h. 24, injection de 0 gr. 20 de C.S.H.M.T. par kg. Augmentation de l'amplitude des pulsations de l'artère fémorale.

Débit urinaire : 20 gouttes en 3'.

3 h. 28-3 h. 31, débit urinaire : 24 gouttes.

- 3 h. 35-3 h. 38, débit urinaire : 27 gouttes.
3 h. 45-3 h. 48, débit urinaire : 16 gouttes.
3 h. 59-4 h. 02, débit urinaire : 13 gouttes.
4 h. 15-4 h. 18, débit urinaire : 12 gouttes.

f) *Antagonisme du camphosulfonate d'H.M.T. et de la nicotine.*

Dans leur étude sur l'antagonisme de la nicotine et de certains iodures quaternaires d'hexaméthylène-tétramine, GAUTRELET et HALPERN (31) ont mis aussi en évidence l'action antagoniste du camphosulfonate d'H.M.T. et de la nicotine, moins constante, il est vrai, que celle du iodométhylate d'H.M.T., mais aussi très importante.

L'expérience suivante le prouve :

EXPÉRIENCE 1852. Tracé n° 11.

Chien 5 kg. chloralosé, soumis à la respiration artificielle sans dépasser 200 cc. par kg. et par minute.

Après ouverture du thorax et mise à nu du cœur, on enregistre les mouvements de deux cavités par la méthode de suspension.

3 h. 25, on injecte 1/10 mg. de nicotine (nitrate) par kg. : effet cardiaque très marqué, ralentissement et diminution de l'amplitude surtout auriculaire, suivie d'une anarchie arythmique prolongée des deux cavités.

Le cœur ne revient à la normale qu'après 25'.

3 h. 59, injection de 1/10 mg. de nicotine par kg. suivie d'une injection de C.S.H.M.T. 0 gr. 15 par kg.

On observe un arrêt du cœur mais suivi d'une reprise des deux cavités en moins de 1' 1/2.

4 h. 13, injection de nicotine 2/10 mg. par kg. : arrêt du cœur, ébauche de fibrillation et anarchie peu durables.

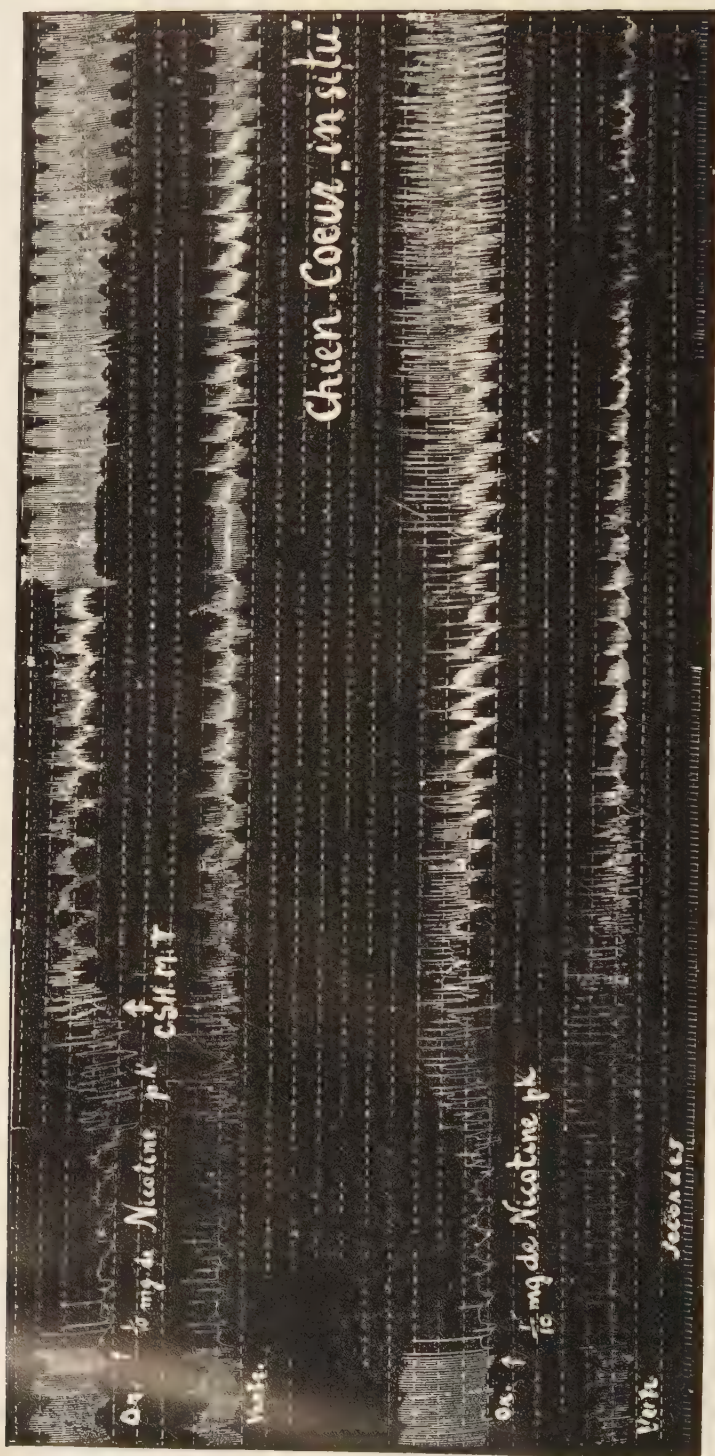
La restauration, aussi bien que la protection, sous l'influence du C.S.H.M.T. sont manifestes dans cette expérience. Dans d'autres, l'action du C.S.H.M.T. est aussi efficace, quoique la reprise soit plus tardive (Exp. 1972 bis, 1958).

Il est très difficile d'expliquer cette propriété antagoniste du C.S.H.M.T. et de la nicotine, d'autant plus que le mode d'action de la nicotine même est très controversé.

D'après J. GAUTRELET (31), qui considère avec LAPICQUE (*loc. cit.*) la nicotine comme un poison musculaire se comportant, au moins dans sa première phase, comme un poison vératrinique, diminuant la chronaxie du muscle cardiaque, l'action antagoniste des iodures quaternaires d'hexaméthylène-tétramine serait due aux propriétés curarisantes, communes aux ammoniums quaternaires.

Dans quelle mesure cette interprétation est-elle applicable au C.S.H.M.T. ?

Aurait-il, lui aussi, un azote pentavalent dans sa molécule ? (Car il est acquis (GAUTRELET et HALPERN) (31) que le camphosulfonate de



TRACÉ N° 11 (Exp. 1852)

En bas, action de la nicotine sur le cœur de chien *in situ*. Tracé du ventricule et de l'oreillette.
En haut, restauration par le camphosulfonate d'H.M.T. du cœur intoxiqué par la même dose de nicotine.

Na n'a pas de propriété antagoniste vis-à-vis de la nicotine, de même que l'hexaméthylène-tétramine seule).

Il est évidemment difficile de l'affirmer, étant donné que la structure stéréochimique de l'hexaméthylène-tétramine, ainsi que celle de ses composés, est très discutée.

Nous noterons seulement le fait, la propriété très intéressante du C.S.H.M.T. d'être un antagoniste de la nicotine.

g) *Toxicité du C.S.H.M.T.*

Le C.S.H.M.T. n'est pas toxique aux doses actives, il est très bien toléré par le cobaye, même aux doses très fortes.

Ainsi, l'injection intrapéritonéale de 2 gr. de C.S.H.M.T. par kilo à un cobaye de 435 gr. (Exp. 1867) ne cause aucun trouble chez ce cobaye. Une nouvelle injection de 5 gr. de C.S.H.M.T. par kilo pratiquée sur le même cobaye à 2 heures d'intervalle ne le tue pas non plus.

De même, dans l'exp. 1918, l'injection intrapéritonéale à un cobaye de 380 gr. de 5 gr. de C.S.H.M.T. par kilo est parfaitement tolérée, sans aucune réaction.

CHAPITRE VI.

ACTION DU CAMPHOSULFONATE D'HEXAMETHYLENE-TETRAMINE SUR LE CŒUR ET LA TENSION ARTERIELLE CHEZ L'HOMME

Pour établir cette action du C.S.H.M.T. nous avons procédé à un enregistrement systématique des oscillations humérales avant et après l'administration du dit médicament chez différents malades hospitalisés dans le service de M. le Prof. Aubertin.

TECHNIQUE. — Nous nous sommes servis de l'oscillomètre muni d'un brassard à poche unique et de la capsule oscillographique à sensibilité maximale et constante de Pachon.

Le brassard étant appliqué sur le bras du sujet, l'oscillomètre est relié à la capsule oscillographique par des tubes en caoutchouc.

On comprime l'humérale jusqu'à la disparition des oscillations. En opérant ensuite comme pour la prise des oscillations artérielles, on enregistre les oscillations de l'humérale, correspondant aux différentes pressions auxquelles on soumet successivement l'humérale.

Nous avons opéré sur quatre groupes de malades :

- a) sans lésion cardiaque avec une tension artérielle normale ;
- b) sans lésion cardiaque organique, mais en état d'hypodynamie avec tension artérielle abaissée ;
- c) avec lésions organiques du cœur, compensées ;
- d) pendant une crise d'asystolie.

L'action du C.S.H.M.T. s'est montrée variable suivant que le malade appartenait à l'un ou l'autre de ces groupes.

Ainsi, tandis que l'action cardiaque du C.S.H.M.T., manifestée par le renforcement de la systole et traduite par l'augmentation de l'amplitude des oscillations de l'humérale, est indiscutable dans tous les cas observés (obs. I, II, III, IV, V). Son action sur la tension artérielle varie suivant la catégorie des malades examinés.

Sans action appréciable sur la tension artérielle des sujets avec un cœur intact et une tension artérielle normale (obs. I, tacé n° 12), le C.S.H.M.T. cause une élévation remarquable de la tension artérielle chez les malades, atteints d'affections diverses, présentant une hypodynamie cardiaque et un fléchissement de la tension artérielle, malgré

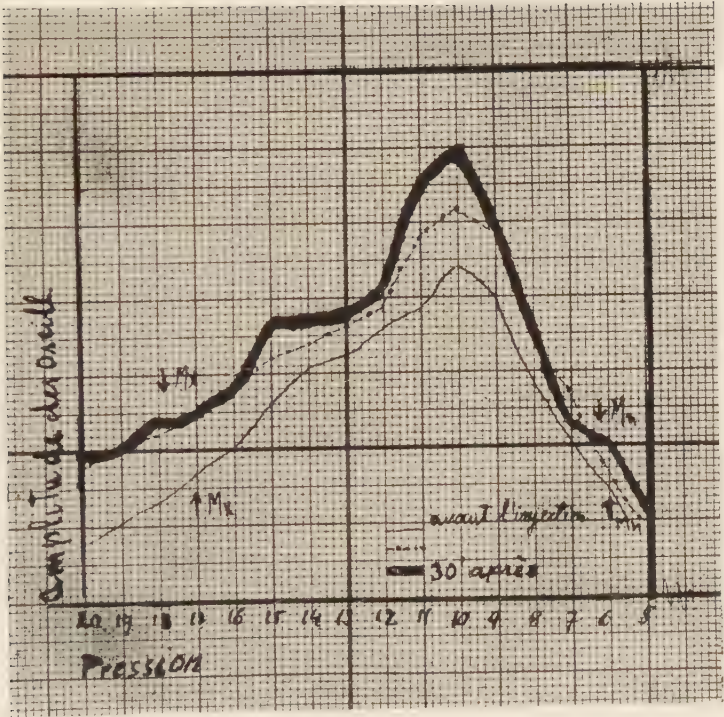
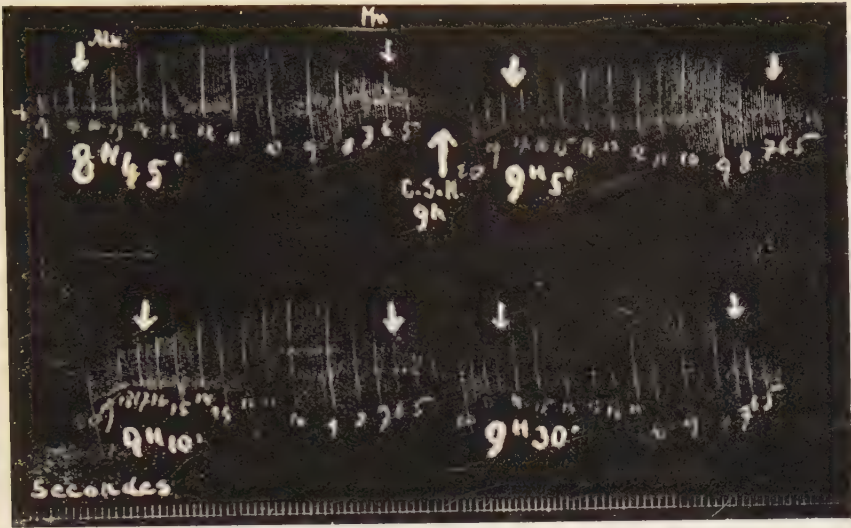
l'absence totale de lésions organiques du cœur (obs. II, III, tracés n^{os} 13, 14).

De même sans action importante sur la tension artérielle des malades atteints de lésions cardiaques compensées (obs. IV, tracé n° 15), le C.S.H. M.T. relève admirablement la tension artérielle de ces malades en crise d'asystolie (obs. V, tracé n° 16).

L'action du C.S.H.M.T. administré par voie parentérale se manifeste déjà 5' après l'injection et se maintient en moyenne 1 h. 1/2.

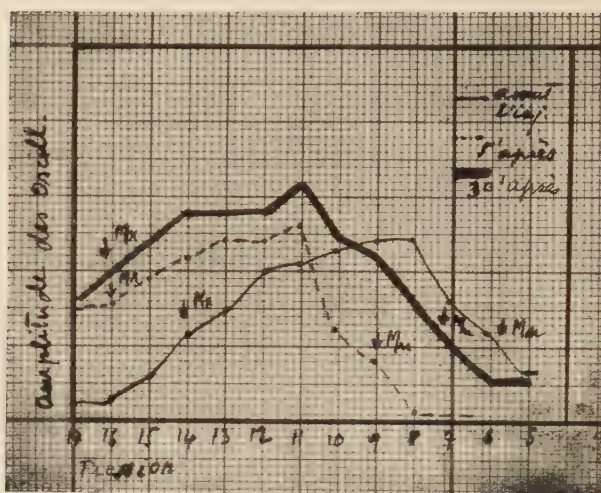
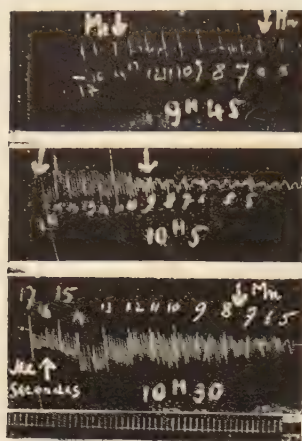
Cette action du camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine sur le cœur et la tension artérielle de l'homme est analogue à celle que nous avons observée sur les animaux de laboratoire et presque identique à l'action du camphre. Mais, nous n'avons jamais observé cette chute momentanée de la tension artérielle que différents auteurs avaient observé après l'injection du camphre en solution huileuse ou alcoolique.

OSCILLOGRAMMES DE L'HUMÉRALE ET LEURS TRANSPOSITIONS AGRANDIES



TRACÉ N° 12 (OBS. I)

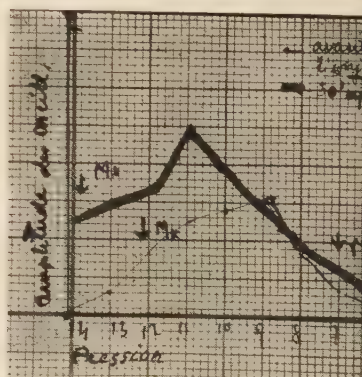
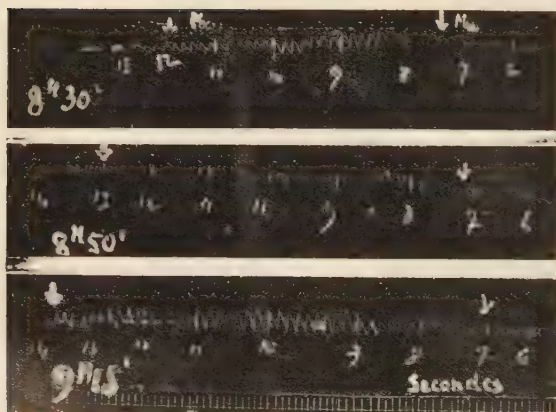
B. F., 43 ans. Cœur et tension artérielle normale. 9 h., injection intra-veineuse de 10 cc. de C.S.H.M.T. Augmentation de l'amplitude des oscillations, pas de modification de la tension artérielle.



TRACÉ N° 13 (OBS II)

Enf. B., 15 ans, cœur hypodynamique sans lésion organique.

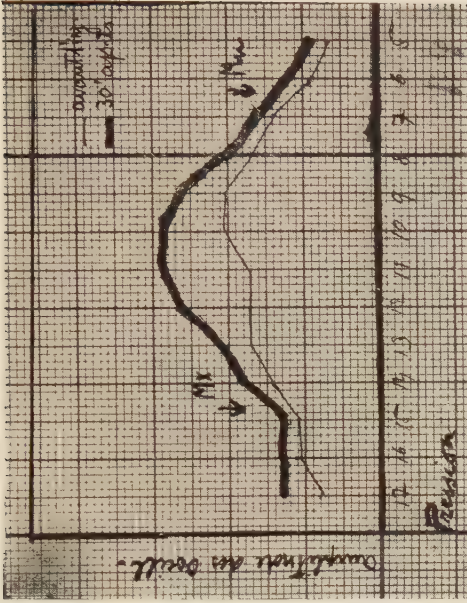
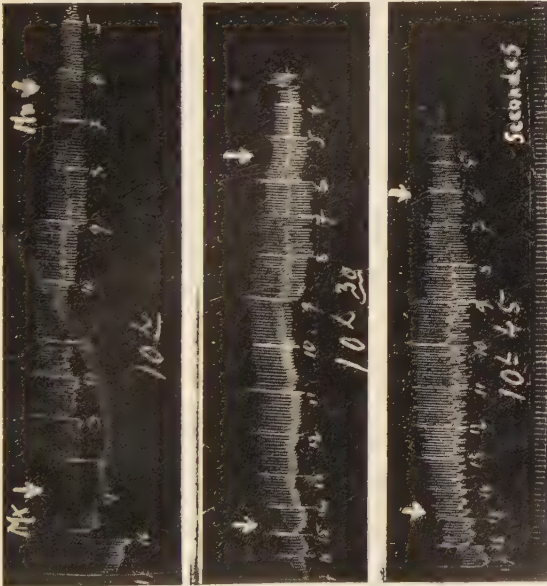
L'injection intramusculaire de 5 cc. de C.S.H.M.T. à 10 h. cause une augmentation de l'amplitude des oscillations et une élévation de la tension artérielle.



TRACÉ N° 14 (OBS. III)

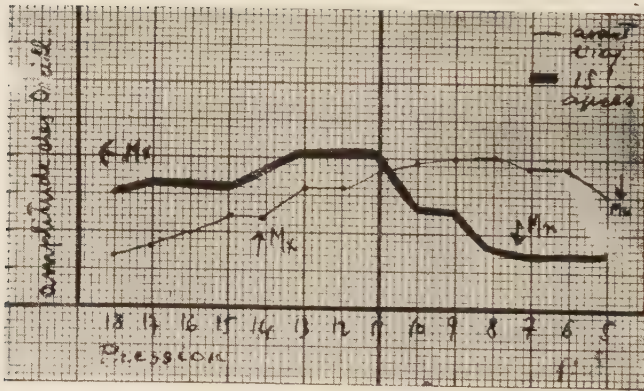
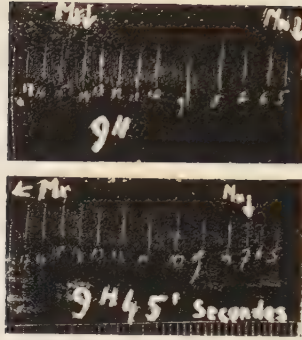
Mlle R. G., 32 ans. Cœur hypodynamique sans lésion organique.

L'injection intramusculaire de 10 cc. de C.S.H.M.T. à 8 h. 45' est suivie d'une augmentation notable de la tension artérielle ainsi que de l'amplitude des oscillations (d'environ 100 %).



TRACÉ N° 15 (OBS. IV)

Enf. R. S., 16 ans, maladie mitrale compensée, 10 h. 15', injection I.M de 5 cc. de C.S.H.M.T.; augmentation considérable de l'amplitude des oscillations. La tension artérielle reste presque la même.



TRACÉ N° 16 (OBS. V)

Crise d'asystolie.

L'injection-intramusculaire de 15 cc. de C.S.H.

M.T. à 9 h. 30 relève la tension artérielle.

Augmentation des amplitudes.

CHAPITRE VII

ACTION ANTI-INFECTIEUSE DU CAMPHOSULFONATE D'HEXAMETHYLENE-TETRAMINE

Son action cardiotonique mise à part, le C.S.H.M.T. paraît avoir des propriétés antiinfectieuses notables, du fait même que dans sa composition entrent deux substances bactéricides par excellence : le camphre et l'hexaméthylène-tétramine.

a) *Valeur bactéricide du camphre.*

L'action atiseptique du camphre a été connue depuis longtemps d'une façon empirique (épidémie de choléra à Paris 1832, Raspail). R. KOCH (32) le premier, en 1881, étudia l'action du camphre sur les bactéries.

D'après LAUBENHEIMER (33) le camphre aurait une action bactéricide même en très faible concentration sur le staphylococque, le bacille typhique et diphtérique dont il empêcherait les cultures aux concentrations respectives de 1 : 600 ; 1 : 700 et 1 : 50.000.

SEIBERT (34) signala en 1909 l'action spécifique du camphre sur le pneumocoque et H. LÉO (35) a pu constater que des lapins injectés avec des doses mortelles de pneumocoques survivaient longtemps après les témoins à la suite des injections intraveineuses d'eau camphrée (10 cc. toutes les 2 heures). Des résultats identiques ont été obtenus dans des expériences analogues chez la souris. Ces expériences ont été vérifiées par ROSENTHAL et STEIN (36). Ces auteurs ont constaté que l'action du camphre sur le pneumocoque ne serait pas constante. Il existe un certain nombre de souches réfractaires au camphre.

Néanmoins, malgré cette différence de sensibilité de diverses souches, ces auteurs ont réussi dans un grand pourcentage de leurs expériences d'empêcher l'infection pneumococcique chez des souris par les injections de camphre. Cette action spécifique du camphre sur le pneumocoque et son effet cardiotonique en ont fait un médicament par excellence de la pneumonie et un moyen thérapeutique courant dans toutes les maladies infectieuses.

De remarquables succès ont été notés avec le camphre à fortes doses dans les pneumonies par SEIFERT (de New-York) et OPPEN-

HEIM. LOEPER, avec ses collaborateurs (21), utilisait avec succès l'huile camphrée en injections intraveineuses dans les formes asphyxiques de la grippe et cet auteur décrit de la façon suivante l'effet thérapeutique obtenu : « Le résultat immédiat consiste dans une sédation des phénomènes nerveux et l'apparition d'une euphorie remarquable, le relèvement de la tension artérielle, le ralentissement des battements cardiaques. L'action sur la température existe dans un tiers des cas, elle est quelquefois très marquée, souvent faible, en somme assez inconstante. » (Soc. Méd. des Hôp. 1918.)

MARFAN (37) semble avoir des impressions analogues sur la thérapeutique camphrée, en général dans les broncho-pneumonies des enfants en bas âge. Cet auteur insiste sur l'intérêt des propriétés expectorantes du camphre dans cette maladie.

L'huile camphrée était la forme élective sous laquelle le camphre a été administrée jusqu'à ces dernières années. Or, cette forme huileuse, déjà fort incommode pour des injections souscutanées ou intramusculaires, a rendu le camphre pratiquement non administrable par voie intraveineuse.

Il est vrai que, d'après les travaux de LE MOIGNIC et J. GAUTRELET (38) l'injection intraveineuse d'huile camphrée s'est révélée non dangereuse, et LOEPER utilisait avec succès cette voie dans les formes asphyxiques de la grippe. Cette méthode n'a pourtant pas pu se généraliser à cause de la crainte des accidents, quelques cas d'embolie ayant été signalés (LEURET) (39), dont la récente thèse de LENOIR (40) fait d'ailleurs justice.

En tout cas la synthèse de dérivés solubles du camphre, rendant possible l'administration massive par voie intraveineuse de ce médicament dans les maladies où son action bactéricide est recherchée, est un progrès considérable.

Le camphosulfonate d'hexaméthylène tétramine ajoute à l'avantage d'être hydrosoluble celui de contenir, à côté du camphre, un bactéricide remarquable : l'hexaméthylène-tétramine.

b) *L'hexaméthylène-tétramine.*

La valeur anti-infectieuse de ce médicament, que NETTER (41) appela d'une façon si heureuse, un antiseptique général, est trop connue pour que nous y insistions en détail. Nous marquerons seulement, pour mémoire, les étapes de son étude expérimentale et son application clinique.

Découvert en 1860 par BUTTLEROW (42), il n'est appliqué en clinique que 34 ans après, par BARDET (43) en France et NICOLAÏER (44) en Allemagne. Vers 1908, les propriétés pharmacodynamiques de l'hexaméthylène-tétramine sont solidement établies par CZYNIANSKI

(45), CROWE (46), CHAUFFARD (47) et CUSHING ; ce dernier signale la grande diffusibilité de l'urotropine dans l'organisme, capable de franchir la barrière hémato-encéphalique.

En 1918, LOEPER et GROSDIDIER (48), signalant, les premiers, l'avantage et l'inocuité des injections intraveineuses de l'urotropine chez l'homme, ouvrent les voies aux nouvelles possibilités d'exploiter la valeur antiseptique de l'hexaméthylène-tétramine.

Les applications cliniques de l'urotropine sont très nombreuses, et nous renvoyons le lecteur pour tous les détails, à l'excellente monographie de GUIARD (49) et à la thèse de BEAUD (50). Nous insisterons seulement sur l'action thérapeutique de l'hexaméthylène-tétramine dans les pneumonies et dans la tuberculose pulmonaire, signalée par M. LOEPER et ses collaborateurs en 1918, alors qu'ils essayaient l'urotropine par voie intraveineuse, action que nous avons retrouvé avec le camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine.

MM. LOEPER et GROSDIDIER publiaient, en 1918, les observations de quinze cas de pneumonie à pneumocoque, toutes améliorées et guéries, dont cinq furent avortées le lendemain et le surlendemain de l'injection.

Dans la tuberculose pulmonaire et les pleurésies séro-fibrineuses, leurs résultats furent aussi très intéressants ; ils les résument de la façon suivante :

« L'injection intraveineuse d'urotropine agit incontestablement sur
« les pleurésies séro-fibrineuses, qui évoluent vers la guérison après 5,
« 10 ou 12 injections. Certes, nous ne voulons point voir dans l'injec-
« tion intraveineuse d'urotropine autre chose qu'une médication adju-
« vante, palliative... Pourtant, nous ne pouvons nier que l'urotropine
« ainsi administrée agisse sur les réactions générales, fébriles, toxiques
« et septiques, qu'elle soit un antiseptique lent mais progressif, qu'elle
« se montre enfin sédative et n'occasionne aucun phénomène dépres-
« sif et aucune exsudation excessive. Elle semble réduire ce que la
« bacillose comporte de toxicité. C'est assez pour qu'on la puisse re-
« commander dans les localisations bacillaires quelles qu'elles soient. »
(Soc. Méd. Hôp., n° 42, 569-71 (1918).

e) *La valeur antiinfectieuse du C.S.H.M.T.*

Il semble donc, à la suite de ces données expérimentales et cliniques concernant les deux composants du camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine, que la valeur antiinfectieuse de celui-ci soit considérable.

Par l'action cardiotonique remarquable du complexe camphosulfonate et hexaméthylène-tétramine, par l'action bactéricide non

moins importante de chacun de ces deux corps, le camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine semble être un médicament de choix des états infectieux.

De même qu'il est supérieure à l'huile camphrée par sa solubilité dans l'eau, il a un pouvoir formologène et par conséquent bactéricide plus grand que l'hexaméthylène-tétramine non combinée, du fait de sa très grande acidité mise en évidence *in vivo* par l'abaissement notable, du pH urinaire, comme nous le démontrerons plus bas.

Il nous paraissait intéressant d'étudier le camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine dans des infections assez communes, où il devrait avoir une action quasi-spécifique, notamment dans la pneumonie à pneumocoque, ainsi que dans la tuberculose pulmonaire où l'hexaméthylène-tétramine aurait, d'après M. LOEPER, une action si salutaire.

En effet, dans un cas de pneumonie à pneumocoque chez une femme de 82 ans, hospitalisée dans le service d'ophtalmologie de l'hôpital de la Pitié, après une intervention chirurgicale (observation que nous devons à l'amabilité de notre collègue et ami M. POLTORAK, externe du service), le traitement par le camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine en injections intraveineuses, a donné un résultat éclatant — l'avortement de la pneumonie qui fit sa défervescence dès le lendemain de l'injection. (Obs. X.)

Non moins intéressantes nous semblent être les observations que nous devons à l'obligeance de M. MOLLARD, assistant du service du Prof. CHIRAY, à Bichat, qui mettent en évidence l'action du C.S.H.M.T. sur quelques symptômes de la tuberculose pulmonaire. (Obs. XI, XII, XIII). Il semble, d'après ces observations, ainsi que d'après les nôtres, que le C.S.H.M.T. a, en plus d'une action favorable sur l'état général des malades, aussi une action antithermique, même s'il est administré par voie bucale, à doses fortes.

De même dans un cas de pleurésie séro-fibrineuse avec reproduction continue de l'épanchement après des ponctions répétées, M. MOLLARD a vu coïncider le tarissement de l'épanchement avec un traitement par le C.S.H.M.T. en injections. (Obs. XI.)

Il est évident que ces observations devraient être beaucoup plus nombreuses pour avoir toute leur valeur ; le temps limité dont nous disposons pour notre travail ne nous a pas permis d'enrichir notre documentation. Mais, si nous présentons ces observations avec si peu de réserves, c'est que nous sommes frappé par l'analogie étroite des

effets thérapeutiques du camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine avec ceux que M. LOEPER et ses collaborateurs avaient signalé avec l'urotropine, dans les observations que nous avons citées.

Il est superflu d'ajouter que l'observation clinique ultérieure seule en fixera l'étendue et l'importance. Le sujet mérite en tout cas d'être repris.

CHAPITRE VIII

ETUDE DU pH URINAIRE APRES INJECTION DE CAMPHOSULFONATE D'HEXAMETHYLENE-TETRAMINE

Le C.S.H.M.T. étant un sel très acide, il nous a paru intéressant d'étudier son influence sur le pH des humeurs chez l'homme après injection. L'importance de la question est évidente, vu le fait que le pouvoir formologène et par conséquent bactéricide de l'hexaméthylène-tétramine est fonction de l'acidité du milieu.

Les résultats de nos recherches sur le pH urinaire sont concluants : le C.S.H.M.T. abaisse le pH des humeurs.

TECHNIQUE :

Pour étudier l'influence du C.S.H.M.T. sur le pH urinaire, nous avons opéré sur des urines recueillies chez des malades à jeun. Nous avons examiné les urines des malades étant aux différents régimes alimentaires : normal, lacto-végétarien et lacté pur.

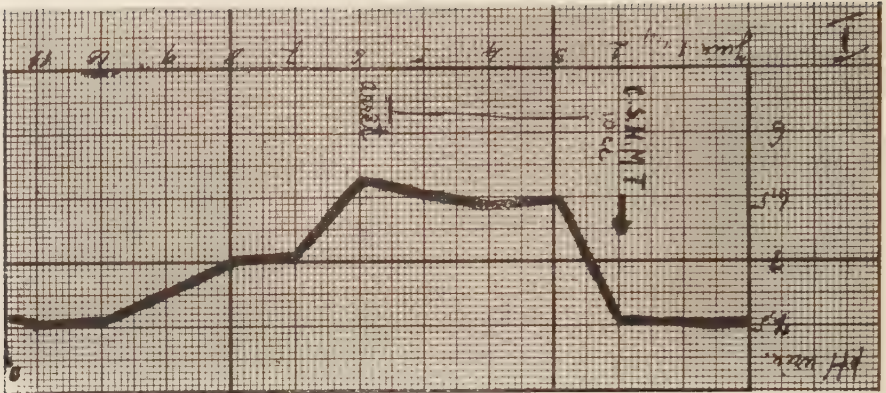
La mesure du pH a été effectuée par la méthode colorimétrique au moyen du comparateur d'Hellige.

**

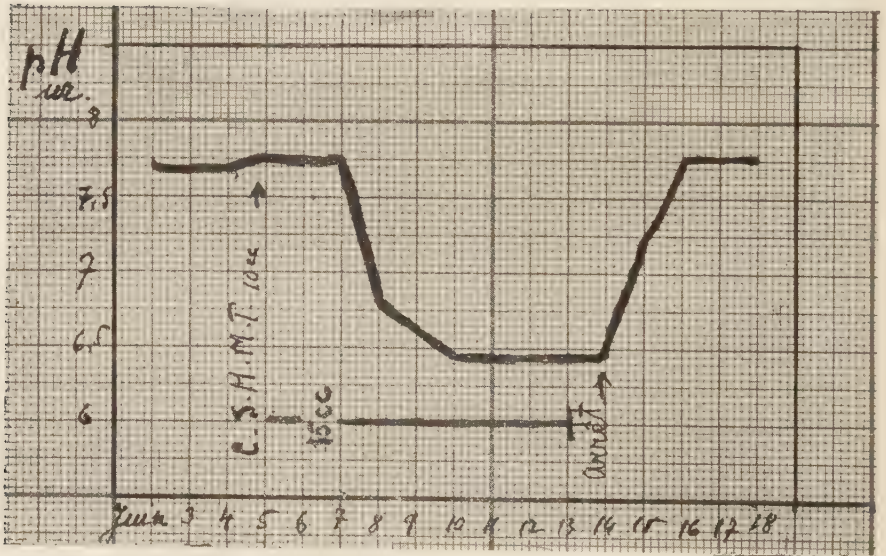
L'abaissement du pH urinaire sous l'influence d'une injection de C.S.H.M.T. a été presque constante et très notable dans tous les cas. On pouvait le constater déjà après la première injection chez des malades au régime lacto-végétarien. Chez des malades au régime lacté exclusif cet effet a été plus long à apparaître, en moyenne 3 jours après le début du traitement. Ces malades étaient, en effet, atteints d'infections aiguës, avec fièvre élevée, et où, par conséquent, l'alcalose due au régime lacté est encore renforcée par la déminéralisation de l'organisme.

Chez des malades au régime normal, l'effet du C.S.H.M.T. a été plus difficile à mettre en évidence, à cause de la grande variabilité de leur pH urinaire, sous l'influence de la diversité des aliments ingérés.

Les deux courbes suivantes (tracé n° 17 : I, II) de deux malades, respectivement au régime lacto-végétarien et lacté, traités par le C.S.H.M.T., sont les plus typiques de nos observations.



I



TRACÉ N° 17

Courbes du pH urinaire en fonction des injections de C.S.H.M.T.

I. — L. V., 55 ans, hypertension essentielle, régime lacto-végétarien.

II. — R. S., 30 ans, broncho-pneumonie, régime lacté.

CHAPITRE IX

L'ELIMINATION DU CAMPHOSULFONATE D'HEXAMETHYLENE-TETRAMINE

Le sort des camphosulfonates après leur introduction dans l'organisme et leur élimination est très mal connu à l'heure actuelle. Malgré nos patientes recherches bibliographiques nous n'avons trouvé aucun travail sur ce sujet, ni de méthode permettant de retrouver l'acide camphosulfonique dans l'urine.

Nous avons cru logique, en face de cette identité pharmacodynamique presque absolue du camphre naturel et des camphosulfonates, de rechercher si cette analogie physiologique ne serait pas consécutive à une évolution chimique analogue de ces corps de l'organisme.

Le sort du camphre naturel dans l'organisme est connu : décomposé en acide camphorique, il est très vite éliminé (19 heures après l'injection on ne le retrouve plus dans les urines du cobaye) (BINET et FABRE) (51), sous forme d'acides camphoglucuroniques α , β et acide uramido-glycuronique (WIEDEMANN (52) SCHMIEDEBERG et H. Meyer) (53).

Nous avons donc dirigé nos recherches dans ce sens et nous avons étudié la glucuronurie consécutive à l'ingestion du camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine.

Nous avons utilisé la méthode au mercure de GRIMBERT, complétée par CHIRAY (54).

TECHNIQUE :

Faisant absorber au malade à jeun du camphosulfonate par voie buccale en quantité équivalente à 1 gr. de camphre, on fait uriner le malade, et en gardant ces urines comme témoin, on recherche sur des échantillons d'urine prélevée de 2 h. à 2 h. l'acide glucuronique en procédant de la façon suivante :

50 cc. d'urine filtrée sont traités par 25 cc. d'une solution saturée d'acétate mercurique. On a un précipité ; on filtre et à 5 cc. du liquide filtré on ajoute 1 1/2 cc. d'une solution alcoolique à 1 % de naphto-résorcine et 5 cc. d'Hcl pur. On chauffe au bain-marie bouillant pendant un quart d'heure. Le tube est ensuite refroidi sous un courant d'eau. On verse un volume d'éther égal à celui du liquide et on agite

vivement : après séparation des liquides, l'éther présente une coloration bleue violacée et donne au spectroscope une bande d'absorption dans la région de la raie D si le liquide examiné contient de l'acide glucuronique.

On peut doser cet acide d'après l'échelle colorimétrique de CHIRAY.

Dans notre cas, la quantité d'acide glucuronique a été sensiblement la même dans le témoin et les cinq échantillons successifs.

Comment interpréter ce résultat ?

Est-ce que les camphosulfonates évoluent d'une façon différente de celle du camphre dans l'organisme ?

Ou, l'absence de glycuronurie, peut-on la considérer comme indice d'une toxicité moindre des camphosulfonates ? On sait, en effet, que la formation de l'acide glycuronique est un processus de défense de l'organisme qui a lieu dans le foie. On devrait alors, de la même façon, considérer le camphre *l* et *r* qui, eux, ne modifient pas non plus la glycuronurie — le camphre de Japon seul l'augmentant. Ce qui n'est pas exclu. La question est évidemment complexe et pour le moment ouverte.

L'absence de glycuronurie ne semble pas, en tout cas, nous autoriser à éliminer *a priori* l'hypothèse d'une analogie étroite entre l'évolution chimique du camphre et des camphosulfonates — vu l'analogie presque absolue de leur comportement pharmacodynamique.

Nous avons d'ailleurs opéré avec des camphosulfonates du commerce qui sont probablement tous fabriqués à partir du camphre synthétique, racémique, qui a l'avantage d'avoir les propriétés du camphre de Japon et d'être moins cher. Nous ne savons pas, par conséquent, comment se comporterait un camphosulfonate dans la composition duquel entrerait le camphre naturel de Japon.

Quant à l'hémaxéthylène-tétramine, son évolution dans l'organisme et élimination sont mieux connus. On sait en effet que ce corps se décompose en formol et ammoniacque. Ce processus est très lent et n'a lieu qu'en milieu acide. Le lieu de cette décomposition est discuté. Ce processus se passe-t-il dans le sang, dans les tissus ou seulement dans la vessie ? On ne peut pas l'affirmer. D'après les recherches de DUPILLE et LACHAUX (55) il y a une augmentation des aldéhydes volatiles du sang après injection d'hexaméthylène-tétramine.

L'hexaméthylène-tétramine s'élimine très vite. 24 h. après introduction parentérale de C.S.H.M.T. nous avons retrouvé dans l'urine soit du formol soit l'hexaméthylène-tétramine non décomposée. 48 h. après il n'y avait que des traces de ces deux corps.

TECHNIQUE :

Recherche de l'hexaméthylène-tétramine.

10 cc. d'urine, filtrée sur noir de charbon et ne contenant pas d'albumine, sont traitées par l'eau bromée — ou a un précipité jaune en présence d'hexaméthylène-tétramine.

Recherche du formol libre.

10 cm³ d'urine + Hg Cl² donnent un précipité blanc contenant entre autres l'hexaméthylène-tétramine sous forme d'un complexe insoluble. Le filtrat distillé est traité par le réactif de Jorissen en présence de soude — on a une coloration brune en présence de formol.

CHAPITRE X

INDICATIONS ET POSOLOGIE DU CAMPHOSULFONATE D'HÉXAMÉTHYLÈNE-TÉTRAMINE

Le C.S.H.M.T. nous paraît être un excellent analeptique et toni-cardiaque, ayant toutes les indications de l'huile camphrée. Il pourra, par conséquent, être utilisé avec profit dans les syncopes anesthésiques, des collapsus vasculaires, chocs traumatiques, asphyxies, etc..., etc..., où il peut être administré par voie intraveineuse, intramusculaire, ou par ces deux voies simultanément pour prolonger son action. Il pourra de même servir dans les cardiopathies chroniques comme stimulant cardiaque entre deux cures digitaliques.

L'indication de choix du C.S.H.M.T. sont les maladies infectieuses, notamment la pneumonie et la fièvre typhoïde.

Dans ces maladies, nous conseillons un traitement intense par des injections intraveineuses et intramusculaires combinées dans les limites de doses indiquées, mais fréquemment répétées toutes les 3 h. ou même 2 h.

Le C.S.H.M.T. sera également d'une grande utilité dans la tuberculose pulmonaire, comme nous l'avons montré. Son grand avantage consiste dans le fait qu'il est actif par voie buccale, sans incommoder la muqueuse gastrique ou le péristaltisme intestinal, comme c'est le cas pour le camphre.

Sous cette forme, il pourra être employé avec profit pour soutenir l'état général, la tension artérielle des malades ainsi que comme euphorique.

Il est évident que si l'action de l'urotropine est recherchée (dans les pleurésies sérofibrineuses par exemple), son administration parentérale et notamment intraveineuse est indispensable.

Quant à sa posologie, le C.S.H.M.T., vu l'écart entre ses doses actives et toxiques, la vitesse de sa destruction dans l'organisme et de son élimination, est très maniable.

Il faut éviter seulement l'administration de doses fortes en une fois à cause de la dépression cardiaque consécutive, possible.

Nous conseillons de ne pas dépasser en une fois pour les injections intraveineuses 0 gr. 75 de camphosulfonate d'H.M.T., pour les injections intramusculaires la dose de 1 gr. 25 et 3 gr. par 24 h. Par voie buccale, il doit être administré en doses fractionnées, sans dépasser 0 gr. 50 par prise et 1 gr. 50 par jour.

CHAPITRE XI

OBSERVATIONS CLINIQUES

Nous avons utilisé une solution de camphosulfonate d'H.M.T. à 7 % neutralisée par du bicarbonate de Na (pH 7,2).

OBS. I (Tracé N° 12, p. 49)

Hôpital de la Pitié - Service de M. le Prof. AUBERTIN

M. B. E.

Salle Jaccoud. Lit 3.

Date : 30-6-1935.

Malade âgé de 45 ans, atteint de pleurésie purulente.

Cœur normal. T.A. 13-8 au Vaquez.

Nous injectons au malade 10 cc. d'une solution de camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine par voie intraveineuse. Nous enregistrons les oscillations de l'humérale avant et 5', 30' et 1 h. après l'injection.

Avant l'injection : T.A. au Pachon : Mx. entre 17-16 ; Mn. 6-7.

Amplitude des oscillations : normale.

5' après l'injection : la T.A. ne semble pas avoir changé.

L'amplitude des oscillations a notablement augmenté.

30' après l'injection : T.A. sans changement.

L'amplitude a encore augmenté.

1 h. après l'injection : Presque le même état qu'à 30'.

Résumé :

Malade avec un cœur et T.A. normaux.

L'injection du camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine, quoi que en forte dose (10 cc.) et par voie intraveineuse, ne provoque aucun changement de la T.A.

L'augmentation de l'amplitude des oscillations est très appréciable et se maintient encore 1 h. après l'injection.

A noter l'inocuité absolue du médicament injecté par voie intraveineuse à la dose de 10 cc.

OBS. II (Tracé N° 13, p. 50)

Hôpital de la Pitié - Service de M. le Prof. AUBERTIN

Enfant Berthe...

Salle Lancereaux. Lit 1.

Date : 14-7-1935.

Enfant âgé de 15 ans atteint de colibacillose depuis 6 semaines. Très amaigri et fatigué.

Cœur hypodynamique.

T.A. : Mx. 10,5 ; Mn. 6 au Vaquez.

Nous injectons au malade 5 cc. de C.S.H.M.T. par voie intramusculaire.

Nous enregistrons les oscillations humérales avant et 5', 30' et 1 h. après l'injection.

Avant l'injection : T.A. au Pachon : Mx. entre 13 et 14 ; Mn. 5,5.

Amplitude des oscillations : très petite.

5' après l'injection : T.A. au Pachon : Mx. 16 environ ; Mn. 9.

Légère augmentation de l'amplitude des oscillations.

30' après l'injection : T.A. au Pachon : Mx. 16 ; Mn. 7,5 environ.

1 h. après l'injection : T.A. au Pachon : Mx. 15 ; Mn. 7.

Résumé :

Enfant très fatigué avec cœur hypodynamique et T.A. abaissée (10 1/2-6 au Vaquez.

L'injection de 5 cc. de C.S.H.M.T. par voie I.M. provoque une augmentation de la T.A. qui se maintient encore après 1 h., ainsi qu'une amplification des oscillations humérales.

OBS. III (Tracé N° 14, p. 50)

Hôpital de la Pitié - Service de M. le Prof. AUBERTIN

Mlle R. G.

Salle Davain. Lit 8.

Date : 23-6-1935.

Malade de 32 ans atteinte de tuberculose pulmonaire.

Cœur hypodynamique sans lésion organique.

T.A. au Vaquez 8,5-6,5.

Nous injectons à la malade 10 cc. d'une solution de camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine I.M. Nous enregistrons les oscillations de l'humérale avant et 5', 30', 1 h. et 2 h. après l'injection.

Avant l'injection : la T.A. est presque impossible à relever au moyen du Pachon ; les oscillations sont très petites, très peu différenciées.

La Mx. semble être à 12, la Mn. à 7.

5' après l'injection : légère augmentation de l'amplitude des oscillations.

Mx. 13 ; Mn. 7.

30' après l'injection : forte augmentation de l'amplitude des oscillations (jusqu'à 100 %).

Mx. 14 ; Mn. 7.

1 h. après l'injection : même état.

2 h. après l'injection : même état.

Légère diminution de l'amplitude des oscillations.

Résumé :

Malade atteinte de tuberculose pulmonaire.

Cœur hypodynamique sans lésion organique.

T.A. au Pachon : 12-7.

L'injection de 10 cc. de camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine par voie I.M. cause une augmentation notable de la T.A. avec une augmentation allant jusqu'à 100 % de l'amplitude des oscillations.

L'action du médicament persiste environ 2 h.

OBS. IV (Tracé N° 15, p. 51)

Hôpital de la Pitié - Service de M. le Prof. AUBERTIN

Enfant R. S.

Salle Lancereaux. Lit 18.

Date : 30-6-1935.

Enfant de 16 ans atteint de *maladie mitrale* à la fin d'une cure digitalique.

T.A. 12,5-7 au Vaquez.

Entre 15-14—7-6 au Pachon.

Nous injectons au malade 5 cc. d'une solution de camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine. Nous enregistrons les oscillations de l'humérale avant et 15', 30', 1 h. et 2 h. après.

Oscillations d'une amplitude moyenne, presque normales.

T.A. au Pachon : Mx. entre 15 et 14 ; Mn. entre 7 et 6.

15' après l'injection : augmentation considérable de l'amplitude des oscillations.

Pas de variation sensible de la T.A.

30' après l'injection : même aspect ; l'amplitude des oscillations a encore augmentée.

1 h. après l'injection : l'amplitude des oscillations se maintient.

2 h. après l'injection : légère diminution.

Résumé :

Enfant atteint de maladie mistrale à la fin d'une cure digitalique. Lésion compensée.

L'injection de 5 cc. de camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine provoque une augmentation remarquable de l'amplitude des oscillations de l'humérale.

Pas de variation sensible de la T.A.

L'action du médicament persiste environ 2 h.

OBS. V (Tracé N° 16, p. 52)

Même malade 2 semaines après, au cours d'une *crise d'asystolie*.

Mx. entre 15 et 14 ; Mn. entre 5 et 4 au Pachon.

Enfant très fatigué, dyspneïque.

Nous injectons 15 cc. de camphosulfonate par voie intramusculaire ; nous enregistrons les oscillations de l'humérale avant et 15', 45', 1 h. 30 et 2 h. après.

Avant l'injection : T.A. au Pachon ; Mx. entre 15 et 14 ; Mn. entre 5 et 4.

L'amplitude des oscillations est considérablement diminuée par rapport à celle enregistrée il y a 2 semaines, après une cure digitalique.

15' après l'injection : la T.A. monte. Mx. 18 ; Mn. 7.

Légère augmentation de l'amplitude des oscillations.

45' après l'injection : Mx. entre 17 et 16.

1 h. 30 après l'injection : Mx. 15 ; Mn. 6.

2 h. après l'injection : même état. L'amplitude des oscillations se maintient.

Résumé :

Même enfant pendant une crise d'asystolie.

T.A. au Pachon ; Mx. entre 15-14 ; Mn. entre 5-4.

L'injection de 15 cc. de camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine par voie I.M. fait remonter la T.A. après 15' à 18-7 au Pachon.

La T.A. s'y maintient 1 h. ; elle diminue progressivement après. 2 h. après l'injection elle est à 15-6.

OBS. VI

Hôpital de la Pitié - Service de M. le Prof. AUBERTIN

Salle Empis.

Lit 8.

Date : 20-6-1935.

Mme B... M., âgée de 32 ans, est hospitalisée dans le service depuis le 26-3-35 et soignée pour différents troubles, dus à l'insuffisance de son appareil rénal (urémie 1 gr. 80).

Son cœur est normal et la T.A. 11-7 au Vaquez (le 16-5-1935).

Le 19-6 la malade subit une intervention chirurgicale dans la cavité buccale, au cours de laquelle elle a abondamment saigné. La malade est très fatiguée. Nous la voyons le lendemain, le 20-6. Sa T.A. est 9 1/2-6 1/2 au Vaquez.

Au Pachon nous trouvons des oscillations suivantes :

Pression	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5
Amplitude des oscill.	0	1/2	1/2	3/4	1 1/2	1 3/4	2	2	1	1/2	0

Nous faisons à la malade une injection intramusculaire de 10 cc. de C.S.H.M.T.

Une 1/2 h. après nous trouvons la T.A. à 11-7 au Vaquez (tension habituelle de la malade).

En Pachon, les amplitudes des oscillations sont considérablement augmentées :

Pression	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5
Amplitude des oscill.	0	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$1\frac{1}{4}$	$1\frac{1}{2}$	2	3	$3\frac{1}{4}$	2	$\frac{1}{2}$	0

OBS. VII

Hôpital de la Pitié - Service de chirurgie.

Juillet 1935.

M. R. B, âgé de 45 ans, a été écrasé par une voiture et est amené à la consultation avec une fracture ouverte de la jambe gauche.

Le malade est en état de choc, pâle, respiration superficielle. La T.A. n'est pas percevable au Vaquez.

Nous injectons au malade 5 cc. de C.S.H.M.T. par voie intraveineuse et 10 cc. dans les muscles. La T.A. monte rapidement, après 20' elle est 11-7. L'état du malade s'améliore de façon qu'on peut lui faire une injection de sérum antitétanique.

OBS. VIII

Hôpital de la Pitié - Service de M. le Prof. AUPERIN

Salle Empis.

Lit 4.

Mme Leb..., âgée de 30 ans, entre dans le service le 4-6-35 pour fatigue générale, amaigrissement à la suite d'une congestion pulmonaire. Elle a été déjà soignée à domicile pendant 20 jours.

A l'examen on trouve des râles humides au sommet gauche.

Le cœur est normal, de même que les autres organes.

La T.A. au Vaquez est extrêmement faible : Mx. 8 ; Mn. 5.

On traite la malade par la strychnine et l'extrait surrénal et on la fait radiographier.

Le cliché révèle une infiltration intercléido-hilaire gauche.

Pas de bacilles de Koch dans les crachats, pas d'antécédents tuberculeux, trois enfants bien portants.

L'état de la malade est stationnaire et, le 12-6, sa T.A. est : Mx. 9 ; Mn. 5 (au Vaquez).

Nous voyons la malade le 14-6, la T.A. est la même (Mx. 9 ; Mn. 5) au Vaquez.

Au Pachon, nous trouvons les oscillations suivantes :

Pression	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5
Amplitude des oscill.	0	0	0	$\frac{1}{2}$	1	$\frac{1}{2}$	2	$1\frac{1}{2}$	$1\frac{1}{4}$	1	$\frac{1}{2}$	0

Nous injectons par voie I.M. 10 cc. de camphosulfonate d'h améthylène-étramine.

30' après, la T.A. est : Mx. 11 ; Mn. 6, au Vaquez.

Au Pachon, l'augmentation de T.A. correspond aux mêmes chiffres. Il y a une augmentation des amplitudes :

Pression	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5
Amplitude des oscill.	0	$\frac{1}{2}$	$1\frac{1}{2}$	2	2	2	3	2	$1\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0

Le 15-6, la T.A. est de nouveau à 9-5 ; elle remonte à 11-6 après l'injection de C.S.H.M.T.

La malade quitte l'hôpital le 16-6 et nous lui ordonnons un traitement par le C.S.H.M.T. (1 gr. par jour) par voie buccale pendant 3 semaines de chaque mois, pendant 3 mois.

Nous avons l'occasion de revoir la malade deux fois à un mois d'intervalle. Sa T.A. prise en position couchée, après une 1/2 heure de repos, est à 10-6, respectivement 10,5-6. L'état général de la malade est de même très amélioré.

OBS. IX

Hôpital de la Pitié - Service de M. le Prof. AUBERTIN

Salle Empis.

Lit 7.

Mme Vor..., 32 ans, entre le 9 juin 1935 dans le service. Elle avait absorbé la veille, dans un but de suicide, 12 cachets de 0,25 de véronal.

Ayant dormi toute la nuit elle se réveille malgré tout le matin, mais avec une forte céphalée. On l'amène alors à l'hôpital.

Nous voyons la malade le lendemain de son admission. Son état général est très bon, la T.A. seule est abaissée : Mx. 9 ; Mn. 7 au Vaquez. Pour relever cette tension, nous essayons le C.S.H.M.T. Nous injectons 10 cc. par voie I.M. La T.A. reste la même.

1 h. après, nous refaisons une injection intraveineuse de 5 cc. Aucun changement appréciable de la T.A.

Cette observation démontre que le C.S.H.M.T. n'agit pas dans toutes les hypotensions, sans différence d'étiologie.

Dans l'intoxication barbiturique, il y a une chute de la T.A. consécutive à la vasodilatation-paralytique des vaisseaux. Les médicaments camphrés sont sans action dans ces cas.

OBS. X

Hôpital de la Pitié - Service de M. le Dr CERISE.

Date : 5 novembre 1935.

La malade, Mme Vve Cha..., âgée de 82 ans, entre dans le service pour subir une intervention chirurgicale sur l'œil.

Le 8^e jour après l'opération, le 13-11 (ablation du cristallin), la malade, étant restée couchée, se plaint vers le soir d'un point de côté ; sa température est de 38°.

Le lendemain matin on examine la malade ; elle présente une température à 39°. Le point de côté persiste, la respiration est dyspnéique (34 à la minute). La langue est sèche, rôtie et la malade a une soif vive.

De temps en temps elle présente des accès de toux quinteuse, mais sans expectoration. La malade est très abattue et se plaint de céphalée. La percussion du thorax révèle une légère submatité à la base du poumon droit. A l'auscultation on entend un râle crépitant à la base du poumon droit, perceptible surtout après la toux. Rien à signaler du côté des autres organes.

On pense à une pneumonie lobaire.

La malade est mise au régime lacté et on ordonne le C.S.H.M.T. à fortes doses par voie I.V. et I.M.

On fait ce matin même une injection I.V. de 5 cc. et une heure après 10 cc. par voie intramusculaire. Le soir, on refait une injection I.M. de 10 cc.

Le lendemain, le 15-11, l'état de la malade est stationnaire. On note toutefois une atténuation du point de côté, la température descend à 38°.

A la percussion, on trouve une matité franche à la base droite ; à l'auscultation, on entend un souffle tubaire, très net ainsi que de la bronchophonie.

La langue est sèche, la soif vive, l'anorexie complète. Le cœur ne semble pas touché. La toux quinteuse persiste, mais la malade arrive à cracher plusieurs fois dans la journée. Ces crachats sont très riches en mucus, visqueux et collant au verre, ils ne présentent pas d'autre particularité macroscopique.

L'examen microscopique décele la présence de nombreux pneumocoques, de quelques staphylo — et streptocoques, quelques polynucléaires, hématies et des cellules endothéliales desquamées.

On continue le traitement par le C.S.H.M.T. aux mêmes doses que le jour précédent. On fait, en plus, un enveloppement sinapisé.

Dans la nuit du 15 au 16, cette pneumonie fait sa défervescence, d'une façon tout à fait imprévue.

Le 16-11, la malade est très améliorée, réclame à manger, la température est à 37,6, la langue recouvre presque son aspect normal.

A la percussion et à l'auscultation, on note les mêmes signes que le jour précédent, elles sont toutefois de beaucoup moins nettes. La malade a craché une dizaine de fois dans la journée. On craint une rechute ou complication et on continue avec la même intensité le traitement par le C.S.H.M.T.

Rien de semblable ne se produit : le 17 la température est à 37,2, la percussion et l'auscultation de la base du poumon droit est presque normale.

La malade quitte le service le 20-11 complètement guérie.

Résumé :

Une malade de 82 ans présente une affection pulmonaire aiguë, qui semble être une forme clinique, de vieillard, de la pneumonie lobaire aiguë.

Le traitement par le C.S.H.M.T., à forte dose, par voie intraveineuse et intramusculaire coïncide avec une défervescence de la maladie après 2 jours.

Vu l'extrême gravité de la pneumonie de vieillard, nous sommes disposés à supposer que cette évolution si heureuse n'est pas sans relation avec le traitement par le C.S.H.M.T.

OBSERVATIONS DUES A L'OBLIGEANCE DE M. MOLLARD

OBS. XI

Hôpital Bichat - Service de M. le Prof. CHIRAY

Juin 1935.

M. P... Antoine, âgé de 30 ans, entre dans le service avec une lobite excavée, tuberculeuse du poumon droit. Dans la suite, le malade fait une pleurésie séro-fibrineuse du côté opposé. L'épanchement est très important, le malade est gêné, on est obligé à le ponctionner.

Le liquide se reproduit pourtant après, très vite, et plusieurs ponctions successives sont suivies du même effet.

On fait alors au malade une série de 10 injections I.V. de C.S.H.M.T. (5 cc. par injection).

Ce traitement coïncide avec la chute de la fièvre et l'effacement du liquide.

L'état de la lobite droite est stationnaire, elle évolue peu à peu vers la sclérose.

OBS. XII

Hôpital Bichat - Service de M. le Prof. CHIRAY

Juillet 1935.

M. G... Joseph est signé dans le service pour une tuberculose pulmonaire bilatérale, très évolutive. Température hectique, expectoration abondante, très nombreux bacilles de Koch. La radiographie montre un évidement du sommet droit, ainsi qu'une importante caverne du côté gauche.

Un traitement collapsothérapique étant impossible dans ce cas, on recourt à une médication palliative.

On met le malade au C.S.H.M.T. ; on lui administre ce médicament par voie buccale (0 gr. 50 à 1 gr. par jour) pendant 15 jours.

A partir du 4^e jour le malade éprouve une sensation de mieux-être, son appétit est meilleur ; on note de même un abaissement de sa température vespérale de 1° 1/2. L'évolution de la maladie n'est, évidemment, pas arrêtée.

OBS. XIII

Hôpital Bichat - Service de M. le Prof. CHIRAY

Juillet 1935.

M. Ch... Marcel, atteint de tuberculose pulmonaire ulcéro-caséuse du lobe-supérieur droit. Infiltrat périscissural à gauche. Le pneumothorax créé à droite est incomplet. Un traitement par les sels d'or est associé.

Au mois de juillet, le malade est mis au C.S.H.M.T. par voie buccale (0 gr. 50-1 gr. par jour).

On note une amélioration notable de l'état général, augmentation de l'appétit, et euphorie. La diminution de la fièvre est inconstante au cours du traitement.



CONCLUSIONS

I.

a) Le camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine a sur le cœur de la grenouille et du chien une action ino- et bathmotrope positive, très marquée sur le cœur fatigué ou lésé par une intoxication par le chloral hydraté : moins importante sur le cœur normal. Son action est, à cet égard, au moins égale, sinon supérieure à celle du camphre naturel.

b) Le camphosulfonate d'H.M.T. augmente légèrement la pression artérielle du chien normal.

Il augmente de même la pression dans la veine pulmonaire sans influencer celle de l'artère pulmonaire. Le débit de circulation pulmonaire est de ce fait activé.

Il semble protéger le chien contre le choc peptonique, tout en étant incapable de relever la pression artérielle du chien en état de choc, après injection intraveineuse de péptone.

c) Le camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine diffère du camphre par son action diurétique, remarquable chez le chien, ainsi que par son action tonique sur l'intestin isolé du lapin et par son action antagoniste vis-à-vis de la nicotine.

d) La toxicité du camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine est minime et très distante des doses actives.

II.

Chez l'homme, le camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine a une action indiscutable sur le cœur, en renforçant le tonus de la systole et l'excitabilité du myocarde, ce qui se traduit par un relèvement de la tension artérielle chez des malades présentant une déficience cardiaque aiguë ou chronique avec chute de la tension artérielle.

En absence de déficience cardiaque fonctionnelle, le camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine est sans action pratique sur la tension artérielle.

L'action du médicament persiste environ 1 h. 1/2.

Le camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine est un médicament

remarquable dans les états infectieux par l'action combinée du camphre et de l'hexaméthylène-tétramine, cardiotonique et antiinfectieuse.

Il est supérieur à l'huile camphrée par sa plus grande maniabilité et par l'association à l'hexaméthylène-tétramine, dont le pouvoir formogène semble être renforcé par l'acidité propre du camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine, mise en évidence *in vivo* par l'abaissement du pH urinaire.

III

Le camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine nous paraît être indiqué comme cardiotonique d'urgence dans les mêmes conditions que l'huile camphrée et surtout dans les pneumonies du vieillard et la fièvre typhoïde : il sera administré par voie intraveineuse à doses fortes, mais réparties dans la journée.

Le camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine peut être administré par voie intraveineuse, intramusculaire et buccale.

Sa faible toxicité et la vitesse avec laquelle il est détruit dans l'organisme le rendent très maniable. Toutefois, nous conseillons de ne pas dépasser, par voie intraveineuse et en une fois, des doses correspondant à 0 gr. 70 de camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine.

Ces doses peuvent, par contre, être répétées dans la journée à un intervalle de 2 à 3 heures au moins.

La forme chimique sous laquelle s'élimine l'acide camphosulfonique entrant dans la constitution du camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine n'est pas établie. Son ingestion n'augmente pas la glycuropurie.

Quant à l'hexaméthylène-tétramine, on le retrouve dans les urines sous forme d'aldéhyde formique et d'hexaméthylène-tétramine au cours des 48 h. qui suivent l'injection du camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine.

Vu le Doyen,
Pour le Doyen : *l'Assesseur :*
CUNÉO

Vu le Président,
M. LOEPER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY

INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES DES TRAVAUX CITÉS

1. — REUTER (D^r L.). — *Traité de matière médicale.*
2. — MILLOT (L.). — *Histoire pharmacol. du camphre*, Thèse de Strasbourg, 1837.
3. — WIEDEMANN. — *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* T. VI (1876).
4. — ZUNZ (E.). — *Eléments de pharmacodynamie spéciale.* T. I. Masson, Paris 1932.
5. — GOTTLIEB. — *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* T. XXX (1892).
6. — ISAAK. — *Pflügers Arch. f. die Ges. Physiol.* T. CLIII, p. 491 (1913).
7. — GUNN. — *Journ. of pharm. and exp. therap.*, T. XVI (1920).
8. — BUSQUET. — *C.R. Soc. Biol.* T. CIV, p. 869, 1930.
9. — STROSS et WIECHOWSKI. — *Verhandlungen der Deutschen pharm. Gesellschaft* (1921).
10. — JOACHIMOGLU. — *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, T. LXXX (1917).
11. — FRÖHLICH et POLLAK. — *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.* Tome LXXXVI (1920).
12. — ALEXANDER-LEWIN. — *Arch. exp. Pathol. Pharm.* T. XXVII, p. 226 (1890).
13. — BOUISSET. — *Journ. de Phys. et Pathol.* T. XXIV, p. 225 (1926).
14. — TAMURA, KITTARA et ISHIDATE. — *Proc. Imp. Ac.* T. VI, p. 175 (1930).
15. — GOTTLIEB. — *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap.* T. II (1905).
16. — KLEMPERER. — *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap.* T. IV (1907).
17. — HASHIMOTO. — *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Tome LXXVIII (1915).
18. — GAUTRELET (J.) et LE MOIGNIC. — *C.R. de la Soc. de Biol.*, 19 octobre 1918.
19. — HEITZ-BOYER. — *Soc. de Chir.*, 5 mars 1918.
20. — FERRARI (F.). — *Progrès Méd.*, n° 40, 5 octobre 1918.
21. — LOEPER et FUMOUEZ. — *Soc. Méd. des Hôp.*, T. XLII, 1070.
22. — COT, JACOB, JOLY, SARROSTE. — *Gaz. des Hôp.*, 30 juillet et 6 août 1932.

23. — KOPACZEWSKI (W.). — *C.R. Soc. Biol. T. CXV*, p. 1613 (1934).
24. — MERCIER (F.), KRIJANOVSKI (A.), ANDRELLI. — *C.R. Soc. Biol. T. CXIV*, Nr. 38, 1933.
25. — LÉVY (J.) et BEAUNE (A.). — *Bul. Soc. Pharm.* 1932, p. 217.
26. — GOTTLIEB (R.). — *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*. A. Heffter. Berlin 1923. Vol. I, p. 1154-57.
27. — HAPFICH. — *Zeutrbl. f. Gynäkol.* 1905, N° 25. Mitteil a.d. Hamburger Krankenanstalt. T. VIII, 1 (1908).
28. — PLANT (O.-H.). — *Journ. of Phar. and Exper. Ther.* T. VI (1914).
29. — BÖHM. — *Arch. exp. Path. Pharm.* 1905, T. LII, p. 346.
30. — HERMANN, MORIN et VIAL. — *C.R. Soc. Biol. Lyon*, T. CXVIII, p. 3.
31. — GAUTRELET (J.) et HALPERN (N.). — *Arch. inter. Pharmacodyn. et Therap.* T. XLVII, 1934.
32. — KOCH (R.). — *Mitteil. d. Kaiserl. Gesundheitsamts*. T. I, p. 284 (1881).
33. — LAUBENHEIMER. — *Phenol u. seine derivate als Infektionsmittel*. Berlin-Wien, 1909.
34. — SEIBERT. — *Münch. med. Wochenschr.*, N° 36 (1909).
35. — LÉO (H.). — *Deutsche Med. Wochenschr.*, N° 13, 15 (1913).
36. — ROSENTHAL et STEIN. — *Zeitschr. f. Klin. Med.*, T. LXXXII (1916).
37. — MARFAN. — *Bulletin Médical*, mars 1896.
38. — LE MOIGNIC et GAUTRELET. — *C.R. Soc. Biol.*, 25 mai (1918).
39. — LEURET. — *Paris chirurgical*, mai-juin (1919).
40. — LENOIR (P.). — *Thèse de Paris* (1935).
41. — NETTER. — *Acad. Méd.*, 30 mars 1920. Bull. N° 13.
42. — BUTTLEROW. — *Annal. der Chemie u. Pharm.*, T. CXV, 322.
43. — BARDET (G.). — *Les nouveaux remèdes* (1894), *Bull. de Thérap.* Paris 1901, T. CXLI, 371.
44. — NICOLAIER. — *Zentrbl. f. die Med. Wissenschaften*. N° 51 (1894).
45. — CZYNIANSKI. — *An. Wiener med. Zeitung*. N° 38, 1902.
46. — CROWE (S.-J.). — *Arch. int. de pharmacodyn.*, Bruxelles-Paris. T. XVIII, 315 (1908).
47. — CHAUFFARD. — *Semaine médicale*, 8 mars 1911.
48. — LOEPER et L. GROSDIDIER. — *Soc. Méd. Hôp.*, T. XLII 566 (1918).

49. — GUIARD (F.). — *Annales des Maladies des org. génito-urin.*,
avril-octobre 1905.
 50. — BEAUD (J.). — Thèse de Paris, 1920-21.
 51. — BINET (L.) et R. FABRE. — *C.R. Acad. des Sciences*, Tome
CLXXXI, 441 (1925).
 52. — WIEDEMANN. — *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol*, T. VI,
230 (1877).
 53. — SCHMIEDEBERG et H. MEYER. — *Zeitschr. f. physiol. Chemie*,
T. III, 422 (1881).
 54. — CHIRAY et CAILLE. — *Soc. Méd. Hôp.*, mars 1921.
 55. — DUPILLE et LACHAUX. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, T. XVI, N° 2
(1934).
 56. — SAWODKIJZ, cité par Zunz (4).
-

TABLE DES MATIÈRES

<i>Avant-Propos</i>	19
CHAPITRE I.	
Historique	21
CHAPITRE II.	
Propriétés chimiques des camphres	23
CHAPITRE III.	
Pharmacodynamie générale des médicaments camphrés.....	25
a) Action sur le système nerveux central.....	25
b) Action sur les muscles.....	25
c) Action sur le cœur et la pression sanguine.....	26
d) Action sur la respiration.....	27
e) Action sur la température.....	28
f) Action dans les états de shock.....	28
g) Autres propriétés des médicaments camphrés.....	28
h) Toxicité	28
CHAPITRE IV.	
Propriétés chimiques du camphosulfonate d'hexaméthylène- tétramine	31
CHAPITRE V.	
Etude expérimentale du camphosulfonate d'hexaméthylène- tétramine sur les animaux de laboratoire.....	33
a) Action sur le cœur de grenouille et de tortue <i>in situ</i> ..	33
b) Action sur le cœur de chien <i>in situ</i>	36
c) Action sur la pression artérielle et pulmonaire du chien	40
d) Action sur l'intestin isolé de lapin.....	41
e) Action sur les vasomoteurs rénaux et la diurèse.....	42
f) Antagonisme du camphosulfonate d'hexaméthylène- tétramine et de la nicotine	43
g) Toxicité du camphosulfonate d'hexaméthylène-tétra- mine	45

CHAPITRE VI.

Action du camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine sur le cœur et la tension artérielle chez l'homme.....	47
--	----

CHAPITRE VII.

Action antiinfectieuse du camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine	53
a) Valeur bactéricide du camphre.....	53
b) L'hexaméthylène-tétramine	54
c) La valeur antiinfectieuse du camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine	55

CHAPITRE VIII.

Etude du pH urinaire après injection du camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine	59
---	----

CHAPITRE IX

L'élimination du camphosulfonate d'hexaméthylène-tétramine.	61
---	----

CHAPITRE X.

Indications et posologie	65
--------------------------------	----

CHAPITRE XI.

Observations cliniques	67
Conclusions	75
Bibliographie	77

